

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

LOKÁLNÍ ANESTEZIE V SOUDOBE OTOLARYNGOLOGII A CHIRURGII HLAVY A KRKU

Jan Vokurka

Klinika a katedra otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku LF UK a FN
v Hradci Králové; (přednosta: doc. MUDr. J. Vokurka, CSc.)

Summary

Local anesthesia in current otorhinolaryngology, head and neck surgery.

There are two methods of anesthesia in otolaryngology, local or general one. This is a possibility to combine both. The infiltration of the operative site with a local anesthetic solution containing a vasoconstrictor reduces bleeding. It is important in microsurgery. The method called conscious sedation due to midazolam was combined with local anesthesia in 29 patients. Operations were tolerated without undesirable side effects. The conscious sedation improves the effect of local anesthesia. On the other hand there is possible to performe some operations under sedation and local anesthesia instead of general anesthesia. This is suitable from an economic point of view, local anesthesia makes it easier to plan the operative programm and thus better resource utilization.

Key words: Conscious sedation; Local anesthesia; Midazolam

Souhrn

Metody používané ke znecitlivění při ORL operacích jsou v podstatě dvě. Místní znecitlivění nebo celková anestezie. U řady operací, zejména mikrochirurgických, lze obě metody kombinovat s cílem minimalizovat krvácení. Vyzkoušena byla další metoda - sedace při vědomí midazolamem v kombinaci s místní anestezii. Všechny 29 operovaných snášelo výkon dobře, s minimálním výskytem vedlejších příznaků. Nejméně nepříjemných zážitků udávali pacienti po ušních operacích. Bazální sedace představuje zmenšení nepříjemnosti operací prováděných dosud pouze v místním znecitlivění. Na druhé straně je možno touto metodou uskutečnit výkony jinak prováděné v celkové anestezii, což může znamenat ekonomický efekt, menší náklady na znecitlivění, lepší plánování operačního programu a větší využití operačních sálů i personálu.

Úvod

Převážná většina operací v oboru otorinolaryngologie (ORL) byla v padesátých a šedesátých letech tohoto století prováděna v lokální anestezii (3). S rozvojem anesteziologie však došlo ke změně a v sedmdesátých a osmdesátých letech se začalo provádět stále více operací v celkové endotracheální anestezii. Zavedení svalové relaxace umožnilo v daleko větší míře provádět např. přímé laryngoskopie a podmínilo rozvoj hrtnové mikrochirurgie. V celkové anestezii se začala provádět většina ušních operací, velké výkony na zevním krku, hltanu a hrtnanu. Celková anestezie výrazně ovlivnila tradiční výkony, jakými je tonsilektomie a adenotomie, které přestaly být zejména pro děti traumatizující událostí (7). Požadavek minimalizace krvácení v operačním poli vedl u operací v celkové anestezii k použití lokálních anestetik s vazokonstrikční látkou. V posledních letech se v řadě zemí stále častěji vrací k lokální anestezii, jak jsem se o tom osobně mohl přesvědčit za svých pobytů například ve švédských nemocnicích. Způsob lokální anestezie se však změnil. Lokální anestetikum se kombinuje s celkově podávanými látkami zajišťujícími sedaci pacienta. Změnilo se i spektrum prováděných výkonů. Používá se u řady ušních mikrochirurgických výkonů (5,6), stále častěji jsou v místním znecitlivění prováděny rinochirurgické výkony (4) i některé krční operace. Důvody pro renesanci místního znecitlivění jsou i ekonomické. Místní znecitlivění představuje nižší náklady. Při současném trendu zkracovat hospitalizaci nebo provádět výkony formou jednodenní chirurgie bez hospitalizace představuje místní znecitlivění metodu volby. Tos (6) shrnuje více než třicetileté zkušenosti na poli středoušní mikrochirurgie. Prvních 20 roků prováděl operace převážně v celkové anestezii, v posledních 10 letech operuje stále častěji v místním znecitlivění. Mezi výhody lokální anestezie počítá i jednodušší realizaci operačního programu, protože je menší závislost na centrálním anesteziologickém servisu nemocnice (6). Na základě zkušenosti, které jsme získali na zahraničních pracovištích, jsme provedli některé operace v kombinaci místní anestezie a bazální sedace (sedace při vědomí). Na základě prvních zkušeností se domníváme, že spektrum takto prováděných operací bude možno rozšířit. Sedace při vědomí však má svá pravidla, úskalí a osoby, které ji používají, musí všechny okolnosti dobře znát. To byl důvod, proč byl - za spolupráce a účasti anesteziologů - uspořádán hradeckou ORL klinikou 24.10.1996 seminář zabývající se místní anestezii v soudobé otorinolaryngologii a chirurgii hlavy a krku (1). Některé závěry jsou obsaženy v tomto sdělení.

Materiál, metodika a výsledky

Premedikace, předoperační sedace

Podáváme ji všem pacientům bez rozdílu, jaký způsob anestezie je pro provedení operace zvolen, odlišností jsou nepodstatné.

Pacientům před operací v místním znecitlivění podáváme premedikaci, která se skládá z pethidinu (Dolsin), promethazinu (Prothazin, Phenergan) a atropinu, aplikujeme 20-30 min. před výkonem nitrovalově. Předoperační sedaci začínáme u některých pacientů již večer před operací. Pro klidný spánek podáváme per os sedativa a hypnotika.

Ráno opakujeme podání sedativ perorálně. Předoperační sedaci večer před výkonem používáme u všech pacientů, kteří jsou operováni při hospitalizaci. Ambulantním pacientům přicházejícím těsně před operací podáváme pouze 20-30 min. před výkonem výše zmíněnou premedikaci, často se sníženou dávkou pethidinu nebo ho zcela vynecháváme. Pethidin nepoužíváme u pacientů operovaných v poloze vsedě (tonsilektomie, nosní polypy atd.) pro často se vyskytující pokles krevního tlaku, spojený s omdlěním až kolapsem operovaného.

Lokální anestezie

V současné době používáme na klinice Lidocain 1% a 2% bez epinefrinu nebo s epinefrinem 1:200 tis. u 1% a 1:80 tis. u 2% roztoku Lidocainu. Ke slizniční anestezii používáme Lidocain spr. v 10% roztoku. K infiltraci operačního pole při operacích v celkové anestezii používáme Bupivacain 0,5% s epinefrinem 1:200 tis. Uvedené přípravky jsou používány rutinně. Méně často se používá Trimecain 1 a 2% bez nebo s epinefrinem 1:200 tis.

Kritéria pro výběr pacientů k místní anestezii

Spolupracující dospělí, vzácněji starší děti, osoby s rizikem celkové anestezie, výkony, kde je potřebné operovat v minimálně krvácejícím poli, rekonstrukční ušní operace, u kterých je třeba kontrola sluchu během výkonu, operace s kratší operační dobou - s maximem 90-120 min.

Od roku 1978, kdy jsem začal pracovat na ORL klinice, do současnosti počet operací prováděných v místním znecitlivění poklesl. Zůstává prakticky jediná operace, při které se používá výhradně místní znecitlivění, a tou je operace otosklerózy. Při ní jsou nároky na minimální krvácení, kontrolu sluchu po náhradě třminku protézou a provádí se většinou u dospělých osob. Celková anestezie u otosklerózy je indikována jen na výslovné přání operovaného, jsou-li obavy z jeho nespolupráce, nebo u dětí. U dalších operací se začalo častěji používat celková anestezie, u některých - jako jsou operace hltanové mandle (adenotomie) - se používá celková anestezie výhradně. Důvody pro renesanci místního znecitlivění, uvedené v úvodu, a zkušenosti jiných pracovišť, kde je místní anestezie využívána stále častěji, vedly k přehodnocení současného přístupu k místnímu znecitlivění na našem pracovišti. Seznámili jsme se s metodou bazální sedace, neboli sedace při vědomí.

Sedace při vědomí představuje v kombinaci s místní anestezii, tak jak jsme ji dosud prováděli, metodu zabezpečující lepší toleranci operace pacientem. K sedaci při vědomí používáme midazolam. Midazolam je ve vodě rozpustný benzodiazepin, 3 až 5krát silnější než diazepam (2), s účinkem sedativně-hypnotickým, anxiolytickým, antiagresivním, amnestickým, svalově relaxačním a antikonvulzivním. Velkou předností při praktickém použití midazolamu je skutečnost, že existuje preparát antagonistující jeho účinky. Tím je flumazenil. Jeho účinek je dán obsazením určitého počtu benzodiazepinových receptorů podle velikosti podané dávky. Obsazením receptorů je antagonizován účinek jiných benzodiazepinů, např. midazolamu. Protože midazolam účinkuje rovněž podle počtu obsazených receptorů závislých na velikosti dávky (např. při obsazení 20-30 % receptorů je vyvolán anxiolytický účinek, 20-50 % sedativní atd.), lze kombinací midazolamu a flumazenilu vyvolat tzv. selektivní antagonizaci (2).

Pro ověření metody jsme v průběhu roků 1995-1996 uskutečnili v místní anestezii některé operace do té doby prováděné pouze v celkové anestezii (výsledky jsou v tab. 1).

Tab. 1. Operace provedené v lokální anestezii

Typ operace	počet operací	subj. bez problémů
Plastika bubínku	2	2
Operace středoušních kůstek (ne otosklerózy)	2	2
Operace exostóz ve zvukovodu	2	2
Operace nosních polypů	3	2
Operace slzných cest a vaku (DRCS) endoskopicky	4	3
Operace nosní přepážky	5	3
Endoskopická operace čelistní dutiny	3	1
Endoskopická operace všech dutin	2	2
Endoskopická operace etmoidů	3	1
Operace nádoru příušní žlázy	2	1
Operace mediální cysty na krku	1	1
CELKEM	29	20

Z celkového počtu 29 operací bylo 28 provedeno autorem sdělení na třech ORL pracovištích. Jedna operace (exostóza bubínku) byla provedena jiným operátorem a autor sdělení byl operován. Přibližně 70 % operovaných sneslo operaci zcela bez obtíží. Žádná operace nemusela být přerušena pro bolest nebo strach operovaného, ani pro nepříznivou reakci na místní anestezii. Bylo operováno 18 žen a 11 mužů ve věkovém rozmezí od 21 do 58 let (průměr 41 rok). Za hospitalizace trvající v průměru 1,5 dne bylo provedeno 28 operací, jedna ambulantně. Předoperační sedace začínala u 28 operovaných večer před výkonem podáním preparátů se sedativním a hypnotickým, ev. anxiolytickým či antihistaminovým účinkem, např. nitrazepam 5mg tbl. a bisulepin (dithiaden) 2 mg, nebo diazepam 2 nebo 5 mg tbl. a bisulepin nebo midazolam 1/2 - 1 tbl., další kombinací může být flunitrazepam 0,5-1mg a bisulepin. Vycházíme z celkového stavu pacienta i jeho osobních zkušeností s uvedenými preparáty. Ráno před operací (většinou v 6 nebo v 7 hod.) opakujeme večer použitou kombinaci, nebo podáme pouze bisulepin 2 mg. V intervalu 20-30 min. před zahájením výkonu je aplikována intramuskulárně premedikace, převážně kombinace: pethidin, promethazin a atropin v dávkách volených dle stavu pacienta, povahy a délky operace. S premedikací, méně často až na operačním sále, je zavedena kanyla do periferní žíly, převážně na horní končetině. Kanyla periferní žíly je podmínkou pro bezpečný průběh operace, dále umožňuje použití sedací při vědomí pomocí midazolamu.

Komplikace premedikace, jako je neočekávaná sedace až ztráta vědomí, deprese dýchání, pokles krevního tlaku, nebo naopak agitace či srdeční palpitace, se vyskytly pou-

ze u jedné pacientky, kdy byl výkon odložen a proveden později. Zajímavé je, že prakticky shodným postupem, avšak bez vedlejší reakce.

U všech operovaných pacientů byl použit k bazální sedaci preparát midazolam podaný intravenózně. Midazolam ředíme tak, že v 1 ml je 1 mg látky. První dávku 2-2,5 mg i.v. podáváme v průběhu 30-60 sekund. S pacientem udržujeme slovní kontakt a je připravováno operační pole. Za 8 až 10 min. po začátku operace podáváme dle dosaženého účinku 0,5-1mg, dále se řídíme stavem pacienta, hodnotami monitorovaných funkcí a dle potřeby přidáváme po 0,5 mg Midazolamu.

Většina pacientů v rozdílně trvající části výkonu spala, někteří se zvukovými projevy, které jsou vhodné z hlediska sledování operovaného. Celková dávka nepřekročila u žádného z pacientů 5 mg. Jiný způsob aplikace, např. intramuskulární, perorální, rektální nebo intranazální, jsme nepoužili. Sedace při vědomí má navodit stav vědomí, kdy jsou zachovány ochranné reflexy, minimálně jsou ovlivněny vitální funkce a je možný kontakt pacienta s lékařem. Její součástí musí být lokální anestezie (2). U ušních operací jsme používali lidocain 2% s epinefrinem 1:80 000 v dávce od 6-8 ml. Stejně tak při operacích slzných cest. U ostatních výkonů bylo použito lidocainu 1% s epinefrinem 1:200 000 v dávce 10-30ml.

Analgesedace, kombinace analgetika se sedativem, byla použita u dvou pacientů (midazolam a fentanyl). Oba operování byli během výkonu sledování anesteziologem.

Monitorování pacientů během výkonu

Všichni pacienti měli kanylováno periferní žílu. Mezi podáním dávek midazolamu byly aplikovány pomalu krystaloidy, většinou F 1/1. Byl kontinuálně sledován krevní tlak a puls, pulsní oximetrie, kontrolován stav vědomí, dechová frekvence. Měření prováděla sestra asistující instrumentářce na operačním sále, která průběžně informovala operátora. U 11 pacientů (z 29) bylo monitorováno EKG. Celkem 5 pacientů sledovala anesteziologická sestra, dalších 2 pacienti byli při použití analgesedace kontrolováni lékařem-anesteziologem.

Flumazenil nebyl podán, protože nepříznivé reakce na midazolam se nevyskytly a rutinní podání po sedaci midazolamem neprovádíme. Okamžitou dostupnost flumazenilu však považujeme za nezbytnou podmínku sedace při vědomí midazolamem. U žádného z pacientů jsme se nesetkali s paradoxní reakcí, vyskytující se někdy po podání benzodiazepinů, pokles krevního tlaku nebyl výrazný, a pokud se vyskytl, zrychlili jsme rychlost infuze F 1/1. Inhalaci kyslíku během výkonu rutinně nepoužíváme, pouze u 3 pacientů jsme ho dočasně podali, když i přes normální hodnoty saturace kyslíkem udávali pacienti přechodný pocit nedostatku vzduchu.

Tolerance výkonu pacienty byla velmi dobrá, žádný výkon nemusel být přerušen pro bolest nebo obavy operovaného. Amnézii na výkon nebo na jeho část udávalo 11 pacientů, dalších 9 označilo výkon za zcela nebolestivý. Celkem 4 pacientům se zdál výkon bolestivý, ale snesitelný. Na dotaz, zda by se opět takto nechali operovat, udali tři pacienti, že pouze v celkové anestezii. Jeden z těchto pacientů podstoupil operaci příušní žlázy, 2 operaci nosních polypů a 1 operaci nosní přepážky. Překvapením bylo, že pacienti operování na všech paranazálních dutinách endoskopicky snesli výkon velmi dobře (Tab. 1). Operace provedl autor sdělení na zahraničním pracovišti, sedace byla řízena

a kontrolována anesteziologickou sestrou. U nás takto rozsáhlé výkony provádíme v celkové anestezii.

Autor sám podstoupil operaci exostóz v zevním zvukovodu v analgosedaci a místním znečitlivění. Premedikace petidin, promethazin a atropin byla podána 30 min. před výkonem. Midazolam v dávce 2,5 mg i.v. byl podán spolu s fentanylem i.v. v dávce 75 µg 5 minut před zahájením operace. Nepříjemná byla infiltrace místním anestetikem, potom následoval spánek, v průběhu kterého byla jedenkrát vnímána fréza snášející kostěné nárustky. Po přidání midazolamu a fentanylu nebyl již zbytek operace registrován, až transport na pooperační pokoj. Po spánku trvajícím asi 2 hodiny, jídle a dalším hodinu trvajícím pobytu na pokoji byl operovaný schopen odjet na kole domů. Celkový dojem z operace byl velmi dobrý s minimem nepříjemnosti a částečnou amnézií.

Diskuse

Kombinace celkové anestezie a místní infiltrace lokálním anestetikem s vazokonstrikční látkou snižuje krvácení v operované oblasti, což je významné zejména u mikrochirurgických výkonů ve středoušní chirurgii (6), využíváme ho v endoskopické chirurgii paranazálních dutin i u řady jiných operací. Snižuje také spotřebu látek používaných k inhalační celkové anestezii. Lokální anestezii z této indikace používáme v současnosti u většiny výkonů prováděných v celkové anestezii.

Naše první zkušenosti s bazální sedací v kombinaci s lokální anestezii ukazují užitečnost metody, která rozšiřuje stávající možnosti, jež můžeme našim pacientům nabídnout. Je zřejmé, že sedace při vědomí vyžaduje pečlivý výběr vhodných pacientů podle jejich stavu, věku, medikace, rozsahu výkonu a v neposlední řadě i jejich představ o výkonu a přání způsobu znečitlivění. Metoda klade větší nároky na tým provádějící operaci, je nezbytné, aby osoba monitorující průběh bazální sedace byla obeznámena s problematikou účinku použitých preparátů, znala dokonale průběh výkonu a očekávané chování pacienta, dovedla rozpoznat příznaky vedlejších účinků a použití léků antagonizujících tyto nepříznivé projevy. Za průběh výkonu je vždy zodpovědný lékař, většinou operatér (2), který musí být stále o průběhu sedace při vědomí informován. Je třeba mít na paměti, že sedace při vědomí znamená větší nároky na tým uskutečňující operaci než dosud používané postupy místního znečitlivění. Lékař provádějící sedaci při vědomí musí zajistit dostatečné technické, prostorové i personální vybavení pracovního místa, na našem pracovišti je to vždy na operačním sále. Ideální stav by představovalo monitorování anesteziologem nebo anesteziologickou sestrou. O tom svědčí zkušenosti autora ze zahraničí jako operatéra i zkušenost osobní - jako operovaného. V metodě sedace při vědomí a místní anestezii však vidíme především možnost jak provádět operace méně nepříjemně pro pacienty ve srovnání se samotnou místní anestezii, vyhýbající se na druhé straně anestezii celkové.

Nedomníváme se naopak, že by provádění výkonů touto metodou nějak výrazněji přispělo ke zkrácení doby hospitalizace, protože jsme ji použili u výkonů, kde způsob znečitlivění nemá na zkrácení hospitalizace velký vliv. Při spektru námi provedených výkonů je hospitalizace prospěšná z hlediska ošetřování po provedené operaci nebo vzhladem k rozsahu či povaze onemocnění, při kterém je operace součástí léčebného postupu.

Závěr

Lokální anestezie v soudobé otorinolaryngologii došla svého rozšíření ve srovnání s minulostí (3). Používá se v kombinaci s celkovou anestezii k infiltraci operované oblasti s cílem snížit krvácení. To je významné zejména u mikrochirurgických výkonů. Snížení bolestivých podnětů umožňuje zmenšení spotřeby celkově působících anestetik.

Sedace při vědomí midazolamem představuje v kombinaci s místní anestezii metodu umožňující provádět řadu výkonů méně nepříjemně než v klasickém místním znečitlivění. U jiných operací může nahradit celkovou anestezii. Od obou možností očekáváme, ve shodě se závěry Tose (6), zkvalitnění péče o naše pacienty, lepší využití kapacit operačních sálů i operačních týmů, menší závislost operačního programu na okolnostech mimo pracoviště. Zdůrazňujeme nezbytnost prostorového, personálního i technického zabezpečení, nikoli podceňování výkonů prováděných metodou sedace při vědomí. Na základě těchto závěrů vyzkoušíme metodu u dalších typů operací za účelem vypracování určitého standardu zobecnujícího použití sedace při vědomí a místního znečitlivění při respektování skutečnosti, že výběr nejvhodnější metody znečitlivění je závislý na řadě okolností a je individuální.

Literatura

1. Čelakovský P. Ze schůze ORL společnosti. Otorinolaryngol (Prague) 1997;46:80.
2. Hess L. Sedace při vědomí midazolamem. Basel, Praha, 1991:1-78.
3. Hybášek J. Otolaryngologie. Státní zdravotnické nakladatelství: Praha, 1966:1-404.
4. Naumann HH, Tardy ME, Kastenbauer ER. Head and Neck Surgery. Stuttgart: Thieme. Vol.1. Face, Nose and Facial skull. Part., 1995:1-5.
5. Naumann HH, Jahrsdoerfer RA, Helms J. Head and Neck Surgery. Stuttgart: Thieme. Vol. 2. Ear., 1995:1-3.
6. Tos M. Manual of Middle Ear Surgery. Stuttgart, New York: Thieme. Vol. 1. Approaches, myringoplasty, ossiculoplasty and tympanoplasty. 1993:7-10.
7. Vokurka J, Jakoubková S, Vít Z, Drahoušková M. Adenotomy under general anesthesia. Sb Ved Pr Lek Fak Univerzity Karlovy Hradec Králové 1989;32:385-93.

*Doc. MUDr. Jan Vokurka, CSc.,
Katedra a klinika ORL LF UK a FN,
500 05 Hradec Králové.*

ÚPLNÁ GENOMOVÁ SEKVENCE BAKTERIE HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori (H.p.) je patogenní Gram-negativní mikroorganismus, který osidluje žaludeční a duodenální sliznici, způsobuje jejich zánět a přispívá nejen k rozvoji vředové choroby, ale je dáván do souvislosti se vznikem karcinomu žaludku a slizničních lymfomů. H.p. se tak řadí mezi patogeny způsobující nejčastější chronické bakteriální infekce v lidské populaci (jeho přítomnost byla shledána asi u poloviny populace).

V srpnovém čísle časopisu Nature byla uveřejněna kompletní sekvence genů cirkulárního chromozomu H.p. (26695). Genom H.p. tvoří 1590 kódujících sekvencí (genů) a čítá 1 667 867 párů bází. Kompletní výčet genů dává přehled o poměrně omezené enzymatické výbavě mikroorganismu, jeho metabolismu i látkové výměně. Genomová sekvence umožňuje proniknout do fyziologie mikroorganismu, odhalit způsob jeho reprodukce a pochopit mechanismus jeho patogenicity.

Přežívání v kyselém prostředí, kterému odolává jen málo mikroorganismů, umožňuje enzym ureáza a částečně také pozitivní membránový potenciál. H.p. má rozvinutý systém dovolující motilitu i kolonizaci sliznice. Na interakci mezi hostitelem a patogenem se podílejí adhesiny, lipoproteiny, membránové proteiny a cytotoxiny. Rekombinace DNA je zodpovědná za genetickou diversitu mikroorganismu a umožňuje jeho adaptivní evoluci. Antigenová variace podmiňuje únik H.p. před imunitní odpovědí hostitele.

Kompletní informace o genomu H.p. poskytuje nový pohled do patogeneze gastro-duodenální choroby. Odhalení nových virulentních determinant doplňuje chybějící znalosti o způsobu kolonizace sliznice a mechanismu umožňujícím perzistenci bakterie v lidském organismu. Poznatky o genech a genových produktech H.p. přináší naději na vývoj nových účinných léků a vakcín proti tomuto patogenu.

Tomb JF, White O, Kerlavage AR et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 1997;388:539-47.

J. Mokřý

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

HEPATORENÁLNÍ SYNDROM

Jaroslav Kačerovský, Ladislav Jebavý, Miroslav Brndiar

Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové;
(rektor: pplk. doc. MUDr. S. Býma, CSc.)
II. interní klinika LF UK a FN v Hradci Králové;
(přednosta: prof. MUDr. V. Pidrman, DrSc.)

Summary

Hepatorenal syndrome.

The hepatorenal syndrome (HRS) is defined as oliguric acute renal failure in patients with severe liver diseases with portal hypertension. The kidneys in these patients are histologically normal. The renal failure has been considered as „functional“ failure. Hemodynamic studies indicate decreased peripheral vascular resistance and increased renal vascular resistance. Hemodynamic abnormalities are accompanied by the release of several vasoactive and metabolic mediators, which may modulate (a decrease) of glomerular filtration. In this review article the pathogenesis, prevention and therapy of HRS are discussed.

Key words: Hepatorenal syndrome; Renal failure; Renal circulation; Pathogenesis of hepatorenal syndrome; Therapy of hepatorenal syndrome

Souhrn

Hepatorenální syndrom (HRS) znamená náhlé oligoanurické selhání ledvin u nemocných se závažným onemocněním jater provázeným portální hypertenzí. Ledviny těchto nemocných jsou histologicky intaktní. Renální selhání je tedy „funkčního“ původu. Hemodynamické studie prokazují pokles cévní periferní rezistence a vzestup cévní renální rezistence. Hemodynamické odchylky jsou provázeny vzestupem řady vazoaktivních a metabolických působků, které vedou ke změně (poklesu) glomerulární filtrace. V článku je podán přehled patofyziologie, prevence a léčby HRS.

Úvod

Hepatorenální syndrom (dále HRS) představuje vždy závažný a život bezprostředně ohrožující stav. Mortalita při jeho rozvoji se pohybovala (do doby širšího užití transplantace jater) v hranicích nad 90 % (2,4).

Vymezení současného pojetí HRS předcházely více jak padesátiletý vývoj, podmíněný postupným shromažďováním poznatků o velmi složitých vazbách mezi játry a ledvinami jak za fyziologických, tak za patologických podmínek. Je prokázáno, že ledvinné funkce jsou ze strany jater regulovány mechanismy reflexními (např. hepatorenálním reflexem), i humorálními (např. glukagonem, jaterním diuretickým faktorem i dalšími jinými působy). Hepatorenální reflex, snad zprostředkovaný serotoninem, zvyšuje průtok krve ledvinami a glomerulární filtraci (dále GF). Glukagon, syntetizovaný intrahepatálně (mimo jiné efekty), zvyšuje také GF. Jaterní diuretický faktor (zatím hypotetický metabolit hepatocytů) ovlivňuje ne zcela jasným mechanismem diurézu. Další možné metabolity jaterní provenience (případně jiné metabolity játry nedostatečně zpracované) jsou předmětem intenzivního výzkumu (5,10,12).

Významným přínosem pro dnešní chápání HRS jsou také pokroky v monitorování hemodynamických parametrů (zvláště systémové vaskulární rezistence a minutového srdečního výdeje), v rozvoji speciálních biochemických metod, v hemodialyzační problematice, v transplantologii a další (13,16).

Prvně byl termín HRS užit počátkem 30. let pro pooperační náhlé selhání ledvin (dále NSL) u nemocných s biliární obstrukcí. V pozdějších letech pak byly takto - ne zcela jednotně - označovány i další stavy, kdy při nitrobřišních operacích u nemocných s chorobami jater (případně i u chorob jater bez operace) docházelo k narušení funkce ledvin či k plně rozvinutému NSL, přičemž typ tohoto selhání nebyl blíže specifikován.

Od počátku 80. let se začínají rozlišovat (i když ani dodnes neobecně důsledně) ve společné oblasti hepatorenální patologie dva syndromy:

- hepatorenální,
- pseudohepatorenální (9).

V současném pojetí je HRS jednoznačně definován jako specifický a charakteristický soubor příznaků, který se může vyvinout jen u nemocných s těžkou jaterní lézí, pokud tato vedla k portální hypertenzi (dále PH). Jde o progredující, funkční (tj. bez prokazatelného morfoloického postižení glomerulů, tubulů a intersticia) oligo-anurické NSL, při preexistující PH jaterního původu. S rozvojem ledvinného selhání dochází současně i k selhávání jaterních funkcí. Vlastní postižení jater může být různé provenience: primární (např. při chronické hepatitidě, primární cirhóze jater), či sekundární (např. při chronickém srdečním selhávání). Ascites při stávající PH bývá obvykle před rozvojem HRS přítomen. Připouští se však, že tomu tak nemusí být vždy (2,3,8,10,11,12).

Pseudohepatorenální syndrom zahrnuje etiologicky i patogeneticky nesourodou skupinu jaterních a ledvinných onemocnění, při nichž jsou postiženy funkce obou orgánů (různý stupeň renální insuficience s retencí dusíkatých katabolitů a laboratorní projevy poruch funkce hepatocytů), ale jaterní léze nemá při selhávání ledvin žádnou - event. nikoli rozhodující - úlohu. (Pozn.: Náplň tohoto pojmu není jednoznačně vymezena. Jde v podstatě o konstatování současného postižení dvou orgánů. Označení „pseudohepatorenální syndrom“ není v naší literatuře běžně užíváno. Tento stav také není uveden v posledních, desáté Mezinárodní klasifikaci nemocí z roku 1992, zatímco HRS je zde kódován jako K767.) Přehled nejčastějších chorob, kde jsou předpoklady ke vzniku především pseudohepatorenálního syndromu, shrnuje tab. 1 (4,13).

Tab. 1. Časté možné příčiny vzniku pseudohepatorenálního syndromu

Současné postižení jater a ledvin
Kongenitální léze:
- polycystická degenerace - srpkovitá anémie
Toxické působení látek:
- otrava houbami - lékové postižení (např. halotan, antibiotika, analgetika) - průmyslové toxické látky (např. tetrachlormetan, sloučeniny chromu a mědi)
Celková onemocnění:
- infekční choroby (např. sepse, leptospiróza, miliární TBC, hepatitida B) - systémové onemocnění pojiva - postižení cirkulace (např. městnavá srdeční dekompenzace, šok) - neznámé etiologie (např. amyloidóza, sarkoidóza, Reyeův syndrom) - maligní nádory (event. metastázy) současně postižující játra a ledviny
Současná onemocnění parenchymu jater a ledvin - etiologicky na sobě nezávislých:
- preexistující hepatopatie a nezávisle vzniklá nefropatie (např. nově vzniklá tubulointerstiální nefritida u nemocného s cirhózou jater apod.) - preexistující nefropatie a nezávisle vzniklá hepatopatie (např. žloutenka u nemocného s chronickou glomerulonefritidou apod.)

Poznámky k patogenezi HRS

Výrazná PH, která je podmíněna pokročilou jaterní lézí, mívá často klinické komplikace ohrožující cirkulaci těchto nemocných - především izotonickou dehydrataci s následným poklesem volumu cirkulujících tekutin. (Jejich přehled je v tab. 2.) (Pozn.: O PH se jedná tehdy, je-li tlak ve vena portae trvale vyšší než 20 cm H₂O u dospělých a 12 cm H₂O u dětí.) Pokud nedojde ke zhroucení kompenzačních mechanismů, nemění se kriticky cévní arteriální rezistence ani v periferní, ani v abdominální oblasti. Perfuze vitálních orgánů - včetně ledvin - zůstává zachována. Úpravou volumu lze oběhové poměry korigovat a předejít případné prerenální azotemii, či dokonce ischemickému selhání ledvin s jejích možným morfoloickým postižením, např. typu akutní tubulární nekrózy (10,15).

Kvalitativně rozdílná situace je při vývoji HRS. Jeho patogenese není - přes četné dílčí poznatky - v plném rozsahu známa, ač je předmětem intenzivního zájmu. Je vysoce komplexní. V obecné rovině lze konstatovat, že jde o kaskádu změn s řadou příčin a následků.

Na začátku této kaskády se uplatňují mechanismy spouštěcí. Za možné z nich jsou považovány např. endotoxiny, intraintestinální vazodilatační peptidy, vazodilatačně působící prostaglandiny, ale i další jiné. V rychlém sledu dochází k charakteristickým hemodyna-

mickým odchylkám: vazodilataci v řečišti systémovém, vazokonstrikci v řečišti renálním, k poklesu perfuze ledvin a zániku ledvinných funkcí. Na konci řetězu změn je komplexní hemodynamický a metabolický rozvrat, léčebně až dosud krajně obtížně zvládnutelný.

Z řady nedořešených patogenetických mechanismů nutno z praktického klinického hlediska zdůraznit především tyto:

- není známo, proč se HRS objevuje jen u části nemocných s výraznou PH,
- není jasný jeho spouštěcí mechanismus u konkrétního jedince,
- chybí ucelená představa o přesné posloupnosti příčin a následků, které vedou k rozvínutému funkčnímu selhání ledvin.

Důkazů, že u HRS jde právě o funkční (nikoli morfologickou lézi podmíněné) selhání ledvin, je dnes celá řada. Mezi nejvýznamnější patří následující:

- nebyly prokázány organické změny v ledvinách zemřelých při HRS,
- ledviny nemocných zemřelých na HRS lze transplantovat a ujímají se funkce,
- funkce ledvin se obnoví po úspěšné transplantaci jater (2, 3,6,10,11,12,13).

Naznačené a nedořešené patogenetické mechanismy znesnadňují jak včasnou prevenci, tak diagnózu a léčbu HRS.

Klinický průběh

K rozvoji HRS může dojít akutně (během několika dnů), nebo postupně (během týdnů, měsíců).

Akutní forma se vyvíjí nejčastěji jako důsledek přidružených příhod při PH. Zvláště nebezpečné jsou: úraz, infekce, krvácení, jiná metabolická zátěž, požití alkoholu, některé léky. V průběhu nemnoha dnů se k dlouhodobým (relativně stabilizovaným) projevům jaterní léze přidruží rychle nastupující ascites (pokud nebyl již přítomen). Časté jsou projevy encefalopatie, pravidlem je progresse ikteru, stupňuje se foetor hepaticus. Celkový klinický obraz je dále modifikován projevy ledvinného selhání. V moči zřetelně klesá natriurie, poté klesá až ustává diuréza. Rychle se rozvíjí akutní uremický syndrom. V krvi prudce stoupají dusíkaté katabolity. Stupňují se současně i laboratorní projevy jaterních poruch. Progreduje celkový metabolický rozvrat. Klesá krevní tlak, zvyšuje se pulsová frekvence. Hroubí se cirkulace. Při protražovanějším vyvoji HRS může v ledvinách - původně funkční změna, typická právě pro HRS - přejít v morfologickou lézi typu akutní tubulární nekrózy.

Chronická forma HRS se vyvíjí spíše u nemocných s dlouho trvajícím ascitem, který přestává reagovat na diuretickou léčbu. Klinický obraz nebývá - mimo terminální stadium - dramatický. Postupně klesá GF, zvolna (týdny, měsíce) progreduje nárůst dusíkatých katabolitů. K projevům PH a jaterní léze se přidružují známky chronického uremického syndromu. Stupňují se dyspeptické potíže a celková slabost. Může být exsudát v perikardu či hydrothorax. Při terminálním poklesu GF a terminální oligurii dochází k zvratu klinického obrazu, který připomíná akutní HRS (9).

Diagnóza a diferenciální diagnóza

Vlastní diagnóza by neměla být obtížná, pokud se na možnost rizika HRS pomyslí u pokročilé PH, neboť sám tento stav obvykle vyžaduje hospitalizaci. Je optimální, pokud ne-

mocný v tomto stadiu jaterní léze přichází na metabolickou jednotku. U hospitalizovaných je třeba sledovat:

- celkový klinický stav nemocného (nárůst ascitu, žloutenky, známky jaterní encefalopatie),
- průběžné komplikace (jako možné spouštěcí mechanismy rozvoje HRS),
- základní oběhové parametry - puls a krevní tlak,
- diurézu,
- bilanci tekutin,
- biochemické parametry vnitřního prostředí (6,13).

Akcentace patologických odchylek výše uvedených parametrů signalizuje možný nástup rozvoje HRS.

Diferenciálně diagnosticky - při klinických a laboratorních známkách postižení jater a ledvin - je třeba vyloučit především možnost (daleko častěji se vyskytujícího) pseudohepatorenálního syndromu.

Samotný pokles diurézy se vzestupem dusíkatých katabolitů by mohl také signalizovat prerenální azotemii a rozvíjející se NSL, ale na podkladě jiného mechanismu než je kaskáda změn u HRS. Mohlo by jít o NSL na podkladě izotonické dehydratace při PH (redistribuce minutového objemu s hypoperfuzí ledvin, ale bez systémové vazodilatace). Ta bývá u PH častá. (Viz tab. 2: Časté příčiny izotonické dehydratace u PH.) Za těchto okolností mohou adekvátní dostupná opatření a racionální rehydratace zabránit plnému rozvoji NSL, eventuálně jeho přechodu v HRS (3,4,13).

Tab. 2.

Časté příčiny izotonické dehydratace u PH
- zvracení - průjem - redukce příjmu vody a soli

Léčba

Snaha zvládnout HRS se rozvíjí dvěma základními směry: postupy farmakologickými a postupy nefarmakologickými (4,6,12).

Farmakologická terapie je až dosud jen málo úspěšná. Není lék - a ani kombinace farmak - jimiž by se podařilo současně zvládnout obě základní hemodynamické odchylky, tj. zrušit renální vazokonstrikci a zrušit systémovou cévní vazodilataci. Zatím zůstávají možnosti preferenčně ovlivnit buď jednu, nebo druhou z nich.

Podávání vazodilatačně působících prostaglandinů, event. jejich prekurzorů, nevedlo k výraznější úpravě prokrvení ledvin, k obnově diurézy - tedy k zábraně ledvinného selhávání. Rovněž tak tomu bylo s aplikací syntetického derivátu prostaglandinu E₁ - misoprololu.

Cesta s cílem preferenčně ovlivnit systémovou cirkulaci se jeví nadějnější. Přechodný efekt (s dočasnou diuretickou odpovědí) byl zaznamenán po infuzích s nízkými dávkami dopaminu, případně ještě spolu s furosemidem (12).

Od počátku 90. let se datují informace o relativně dobrých účincích v úpravě diurézy (s delším časovým působením) dosažených infuzní terapií Ornipresinem, resp. Terlipresinem. Analog vazopresinu, vykazující presorickou aktivitu preferenčně v pánevních a mezenterálních cévách, aniž by zvyšoval intrarenální rezistenci.

Systémovou rezistenci a průtok plazmy ledvinami zvyšuje - podle zatím nevelkých zkušeností - také Endothelin-1 (1,4,6).

Farmakologické řešení nabízejí i blokátory kalciového kanálu. Jejich teoretická výhoda (jako snížení konstrikce aferentní glomerulární arterioly blokadou noradrenalinu, tromboxanu, angiotensinu, a event. i jiných konstričně působících látek) je limitována současným celkovým snížením TK. Dle literárních informací je tato léčba předmětem dalšího bádání.

Studován je i v jistém smyslu analogický efekt hydralazinových derivátů (4,13).

Nefarmakologická léčba prošla rovněž pestrým vývojem, který není zřejmě ukončen.

V polovině 70. let byl vyvinut Leveenem a implantován jednosměrný peritoneo-ve-nózní zkrat. (Jde o podkožní spojení dutiny peritoneální s vena jugularis interna nebo externa.) Cílem zkratu je vrátit ascitickou tekutinu do cévního řečiště a navodit dekompresi v peritoneální oblasti. Dnes je tato cesta, pro řadu technických problémů i komplikací, opuštěna. Riziko mortality se pohybovalo od 10 do 40 % (7).

Zkoušeny byly reinfuze ascitu do periferní žíly či peritonea. Bez výrazného a trvalého efektu.

Rozdílné názory panují na přínos volumově vydatné punkce ascitu při současné substituci albuminu. Problém je zřejmě v optimálním množství evakuované tekutiny. Malé je pravděpodobně neúčinné, velké přináší rizika dilatace cévního abdominálního povodí a poklesu cévní rezistence.

Očekávané výsledky nepřinesly ani dialyzační metody extrakorporální či peritoneální, ani jejich doplnění technikou hemosorpční. Dialyzační techniky se zdají přínosné jen tam, kde je jaterní selhání ještě reverzibilní. Jinak tyto postupy řeší jen část tohoto syndromu, tj. rozvíjející se NSL (3).

Z cest k ovlivnění vazokonstrikce ledvin bylo použito i lumbální sympatektomie - bez prokazatelného dlouhodobého efektu (6).

Další cestou ke zvládnutí PH, jako klíčového fenoménu rozvoje HRS, pokud je provázena ascitem, bylo zavedení - koncem 80. let - portosystémových transjugulárních intrahepatických zkratů. Jde o intravazální neoperativní zákrok se založením umělé fistule mezi nitrojaterní portální žílou a vénou hepatickou. Zkrat snižuje portální hypertenzi i množství ascitu. Zákrok je zvláště výhodný při refrakterních krvácejících jícnových varixech. V rámci řešení HRS přináší také časový zisk před případnou transplantací jater (14).

Nejúspěšnějším léčebným postupem, s nejdelším dlouhodobým efektem při zvládnutí HRS je transplantace jater. Ta je však pro nemocné s rozvinutou PH výkonem nejen rizikovým (nepříznivý metabolický stav, snížená odolnost proti infekci, poruchy hemokoagulace aj.), ale i technicky náročným (2,4).

Závěr

Práce podává přehled o hlavních teoretických i praktických problémech HRS podle současných zkušeností s tímto stavem.

Etiopatogeneze HRS zůstává - přes četné dílčí poznatky - nejasná. Panuje shoda v tom, že základním faktorem jeho rozvoje je PH. Bez její přítomnosti se HRS u nemocných s chorobami jater nevyvine. Spouštěcích mechanismů při pokročilé PH by mohla být celá řada. Možné je jejich synergní působení, které náhle mění poměry v systémovém řečišti ve smyslu vazodilatace. Narušení hemodynamiky aktivuje kompenzační mechanismy, ty však selhávají a dochází k nežádoucím změnám v řečišti renálním z protrahované vazokonstrikce. Konečným důsledkem těchto změn je postupné selhávání ledvin, bez jejich prokazatelného morfologického poškození.

Pro zvládnutí stavu bylo užito celé řady léčebných postupů, avšak přínos těchto postupů pro klinickou praxi není dosud plně sufficientní.

Maximální úsilí ze strany lékařů pečujících o nemocné s PH musí být proto zaměřeno na pochopení možného rizika vzniku HRS a na hledání cest, které mohou příznivě ovlivnit jaterní lézi a následnou rozvíjející se PH.

Literatura

1. Arroyo V, Ginés P. Prostaglandins and the treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 1990;11:142-4.
2. Badalamenti S, Graziani G, Salerno F, Ponticelli C. Hepatorenal syndrome. New perspectives in pathogenesis and treatment. *Arch Intern Med* 1993;153:1957-67.
3. Epstein M. Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1735-53.
4. Laffi G, La Villa G, Gentilini P. Pathogenesis and management of the hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1994;14:71-81.
5. Lang F, Gerok W, Häussinger D. New clues to the pathophysiology of hepatorenal failure. *Clin Invest* 1993;71:93-7.
6. Levy M. Hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1993;43:737-53.
7. Linas SL, Schaefer JW, Moore EE, Good JT jr, Giansiracusa R. Peritoneovenous shunt in the management of the hepatorenal syndrome. *Kidney Int* 1986;30:736-40.
8. Naschitz JE, Yeshurun D, Shanar J. Cardiogenic hepatorenal syndrome. *Angiology* 1990;41:893-900.
9. Punukollu RC, Gopalswamy N. The hepatorenal syndrome. *Med Clin North Am* 1990;74:933-43.
10. Ring-Larsen H, Henriksen JH. Pathogenesis of ascites formation and hepatorenal syndrome: humoral and hemodynamic factors. *Semin Liver Dis* 1986;6:341-52.
11. Roberts LR, Kamath PS. Ascites and hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Mayo Clin Proc* 1996;71:874-81.
12. Roey Van G, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10:100-7.
13. Schelling JR, Linas SL. Hepatorenal syndrome. *Semin Nephrol* 1990;10:565-70.
14. Sturgis TM. Hepatorenal syndrome: resolution after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:241-3.
15. Špaček V, Vykouřil L, Šmejkal K. Současný pohled na léčbu gastroezofageálních varixů. *Voj Zdrav Listy* 1994;63:11-5.
16. Zawada ET jr, Jensen RA. Hepatorenal syndrome in a renal transplant patient. *Int J Artif Organs* 1986;9:263-6.

*Prof. MUDr. Jaroslav Kačerovský, CSc.,
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně,
500 01 Hradec Králové.*

ANALÝZA VZTAHU „NÁKLADY - ÚČINNOST“ MEZI METODOU DOZOROVANÉ LÉČBY A METODOU SAMOSTATNÉ LÉČBY TUBERKULÓZY

Svět se nachází v období pozoruhodného vzednutí nové vlny tuberkulózy. Od r. 1985 se v USA objevilo 65 000 nových případů TBC. V některých rozvojových zemích se počet aktivních tuberkulóz zdvojnásobil. Jednou z příčin tohoto vzestupu je nedokončená kompletní léčba tuberkulózy, ústíci v relapsy a následně šíření infekce.

Ukazuje se, že léčba pod přímým dohledem nad každou dávkou léku je efektivnější než léčení spoléhající na pacientovu „compliance“.

Pracovníci z Denveru provedli v rámci městského programu léčení tuberkulózy rozbor nákladů na léčbu jednoho pacienta výše uvedenými dvěma způsoby a zároveň zjišťovali jejich účinnost. Ukázali, že dozorovaná léčba je přes počáteční vyšší náklady účinnější, dosahuje většího procenta vyléčených, a tím snižuje náklady na terapii spojenou s rekurencí choroby a vzniklou lékovou rezistencí. Průměrné náklady na vyléčení jednoho pacienta metodou dozorované léčby činily 3 999 dolarů, zatímco u druhé skupiny to bylo 12 167 dolarů.

Autoři proto jednoznačně doporučují způsob dozorovaného podávání antituberkulotik.

Burman W et al. A Cost - effectiveness analysis of directly observed therapy vs self-administered therapy for treatment of tuberculosis. Chest 1997;112:63-70.

B. Král

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ

Vladimír Maisnar

Oddělení klinické hematologie FN v Hradci Králové
(vedoucí: prof. MUDr. L. Chrobák, CSc.)

Summary

The differential diagnosis of monoclonal gammopathies.

A review of present opinions on the origin, incidence and differential diagnosis of monoclonal gammopathies is given. The most frequently used classifications and basic diagnostic criteria of this heterogenous group of disorders characterized by a monoclonal B-cell proliferation are presented. In a special part, some laboratory methods are mentioned, which can facilitate the differential diagnosis of these disorders, especially the differentiation of malignant and non-malignant plasmocellular proliferation. A recommendation for long-term observation of monoclonal gammopathies of uncertain origin is stressed. In a final part the importance of a correct diagnosis is demonstrated on an example of therapeutic strategy in multiple myeloma.

Key words: Monoclonal gammopathies; MGUS; Myeloma; Classification; Differential diagnosis; Observation

Souhrn

Sdělení podává přehled současných názorů na problematiku vzniku, výskytu a diferenciální diagnostiky monoklonálních gamapatií. Jsou uvedeny nejčastěji používané klasifikace a základní diagnostická kritéria jednotlivých zástupců této heterogenní skupiny chorob, pro něž je společnou charakteristikou monoklonální proliferace B-buněčného lymfocytárního klonu.

V samostatné části jsou zmíněna některá laboratorní vyšetření, která mohou usnadnit diferenciální diagnostiku těchto onemocnění, zejména pokud jde o odlišení zhoubných a nezhoubných plazmocelulárních proliferací. Přehledně jsou shrnuta doporučení pro dlouhodobé sledování monoklonálních gamapatií nejasného významu.

V závěru je důležitost dokonalé diagnostiky doložena příkladem indikace k zahájení terapie u mnohočetného myelomu.

Monoklonální gamapatie jsou definovány jako onemocnění vyvolaná monoklonální proliferací B-buněčného lymfocytárního klonu, provázená tvorbou homogenního patologického imunoglobulinu (tzv. paraproteinu), který můžeme detekovat v séru nebo v moči.

Nejde tedy o jedno onemocnění, ale o heterogenní skupinu chorob, pro něž je společným znakem právě tvorba patologického monoklonálního imunoglobulinu (6,8,13).

Výskyt monoklonálních gamapatií je přitom překvapivě častý a bylo prokázáno jeho narůstání v závislosti na věku sledovaného souboru nemocných (8,11). U nemocných mladšího věku je průkaz paraproteinu poměrně vzácným jevem (ve studii u zdravých dárců krve se vyskytl v 0,1-0,3 %), naopak u nemocných starších 75 let uvádějí někteří autoři incidenci okolo 10 %. U nemocných starších 90 let se blíží procento výskytu 20 %, paraprotein tedy můžeme prokázat téměř u každého páteho vyšetřeného této věkové skupiny. Vzhledem k uváděnému výskytu mnohočetného myelomu v populaci 2-4 nemocní/100 000 osob je jasné, že v naprosté většině případů průkazu monoklonální gamapatie jde o tzv. benigní paraproteinemii. Co se týče incidence mnohočetného myelomu je jistě zajímavý dvakrát častější výskyt tohoto onemocnění v černošské populaci, kde myelom tvoří jedno z nejčastějších nádorových onemocnění, a současně, podle sdělení některých autorů, postupný nárůst celosvětového výskytu tohoto onemocnění v posledních 20 letech (6,9). Častost výskytu monoklonálních gamapatií závisí současně i na citlivosti použitých laboratorních metod (což vysvětluje jejich nárůst po zavedení metody imunofixace do laboratorní praxe).

Tab. 1. Etiopatogenetická klasifikace monoklonálních gamapatií (Radl)

Kategorie	Chorobné jednotky
1. B-buněčné neoplazie	- mnohočetný myelom - plazmocelulární leukemie - solitární plazmocytom (dřeňová, event. mimodřeňová forma) - Waldenströмова makroglobulinemie - maligní lymfomy - nemoci těžkých řetězců
2. B-buněčné benigní proliferace	- benigní monoklonální gamapatie
3a. Primární poruchy imunity 3b. Sekundární poruchy imunity - obě skupiny na podkladě T<B „imbalance“ imunitního systému	- Wiskott-Aldrichův syndrom - Nezelofův syndrom - v rámci stárnutí - imunosupresivní léčba - neoplazie lymfatického systému - karcinomy a sarkomy - poruchy imunity po virových onem. - onemocnění jater - rekonstrukce imunitního systému po transplantacích kostní dřeně
4. Monoklonální protilátková odpověď na antigenní podnět	- na hapteny a bakter. polysacharidy - některá autoimunitní onemocnění - nemoci z chladových protilátek - lichen myxedematosus a další

Pro vlastní dělení monoklonálních gamapatií můžeme použít různé klasifikace. Z hlediska etiopatogeneze B-buněčných proliferací je používána nejčastěji Radlova klasifikace, která je přehledně uvedena v tabulce 1 (11). Zde platí, že monoklonální gamapatie spadající do kategorie B-buněčných neoplazií jsou 100x méně časté nežli tzv. benigní monoklonální gamapatie a 300x méně časté nežli klasické monoklonální gamapatie na podkladě věkově podmíněné imunodeficiency. Podle Radlovy teorie je podstatou benigní monoklonální gamapatie porucha T-buněčných regulačních funkcí s následnou klonální B-buněčnou proliferací. Na rozdíl od maligního klonu však nedochází k významnější proliferaci, takže i hladina paraproteinu zůstává dlouhodobě stabilní. Podstatný rozdíl mezi benigním a maligním klonem plazmatických buněk je pozorován v tkáňových kulturách. Mnohočetný myelom byl původně považován za zhoubné bujení zralých B-lymfocytů, tedy plazmatických buněk. Tato koncepce však byla překonána v okamžiku průkazu nesmrtnosti typických myelomových buněk. Normální plazmatické buňky jsou naproti tomu buňky terminální, které hynou za 16-26 hodin od zahájení sekrece imunoglobulinů. Proto současná hypotéza považuje myelomové buňky za konečné vývojové stadium maligně změněného B-lymfocytu (4,5,6,8). Optimálním prostředím k diferenciaci těchto buněk je kostní dřeň, ale v malých množstvích jsou přítomny i v periferní krvi (14,15). Laboratorně jsou uvedené rozdíly mezi benigním a maligním klonem plazmatických buněk prokazatelně sledováním buněčné kinetiky pomocí značeného thymidinu, event. uridinu, tzv. „labelling“ indexem vyjadřujícím proliferační aktivitu populace plazmatických buněk, který představuje jedno ze základních vyšetření doporučovaných v diferenciální diagnostice monoklonálních gamapatií, jak bude uvedeno dále (7). Pojem benigní monoklonální gamapatie by měl z tohoto důvodu zůstat rezervován jen pro prokazatelně benigní B-buněčnou proliferaci, kde nezhoubnost procesu byla prověřena dlouhodobým sledováním. Pojem monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS), který poprvé použil Kyle (5,6,8), pak zahrnuje situace, u nichž není podstata monoklonální gamapatie po provedení dostupných vyšetření nadále jasná. Při retrospektivním hodnocení souboru nemocných s MGUS popsal Kyle vznik maligního B-lymfocytárního onemocnění u 17 % sledovaných po 10 letech, u 33 % po 20 letech a u 40 % sledovaných po 25 letech od prvního průkazu paraproteinu.

Z klinického hlediska je nejvhodnější dělení do 2 základních skupin (8):

- na monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) a
- na maligní monoklonální gamapatie.

Obě skupiny můžeme následně rozdělit podrobněji, jak je přehledně uvedeno v tabulce 2. Podle známé Kylovy analýzy souboru nemocných s monoklonální gamapatií šlo u 70 % pacientů o MGUS, v 13 % byl diagnostikován mnohočetný myelom, v 7 % primární amyloidóza, v 6 % různé lymfoproliferativní stavy a ve 2 % Waldenströмова makroglobulinemie (8).

Nejčastější maligní monoklonální gamapatii je tedy mnohočetný myelom. Přitom myelomy provázené IgG paraproteinemii reprezentují přibližně 65 %, IgA potom 20 % a mnohočetné myelomy provázené izolovanou produkcí pouze lehkých řetězců okolo 15 % všech případů. Ostatní formy jsou poměrně vzácné - IgD myelomy jsou diagnostikovány asi u 0,5-1 % nemocných, myelomů provázených produkcí IgM nebo IgE bylo popsáno řádově jen několik desítek. V přibližně 1 % případů můžeme detekovat u jednoho nemocného několik paraproteinů obvykle stejné třídy najednou (je možná snad i koexi-

stence 2 maligních klonů s produkcí paraproteinů různých tříd). Poměrně vzácnou formou je i tzv. nesecernující myelom vyskytující se asi u 1 % nemocných, u nichž jsou splněna další diagnostická kritéria myelomu, ale dostupnými metodami nejsme schopni detekovat paraprotein v séru ani v moči.

K stanovení diagnózy mnohočetného myelomu je nutný průkaz vždy několika základních kritérií. V tabulce 3 je uvedeno diagnostické schéma dle SWOG založené na přítomnosti tzv. „velkých“ a „malých“ kritérií (4). Diagnóza je zcela jistá, pokud jsou přítomna dvě hlavní kritéria, přitom jedním z nich musí být buď přítomnost 30 % a více nezralých nebo atypických plazmatických buněk při cytologickém vyšetření kostní dřene nebo jasný nález při histologickém vyšetření dřene, event. extramedulárního ložiska. K diagnóze však stačí přítomnost pouze jednoho velkého a jednoho malého kritéria nebo za určitých podmínek pouhá kombinace kritérií malých. Zdaleka ne všichni nemocní s myelomem ale v úvodu onemocnění tato kritéria splňují a pro nás nastává značný problém odlišit od sebe jednotlivé již uvedené varianty tohoto onemocnění, eventuálně monoklonální gamapatii nejasného významu, což je velmi důležité zejména z hlediska dalšího léčebného postupu. V tabulce 4 jsou shrnuta kritéria doporučená Kylem, používaná v diferenciální diagnostice tzv. „smoldering“ formy MM a MGUS (6,8). Obecně se dá říci, že nemocní s MGUS mají obvykle menší množství sérového paraproteinu a zpravidla žádný paraprotein při vyšetření moči. Současně mají většinou méně než 10 % plazmatických buněk při cytologickém vyšetření dřene, netypický histologický obraz, nejsou přítomna lytická kostní ložiska, nejsou změny v krevním obraze, ani hyperkalcemie. Rovněž nejsou přítomny známky poruchy renálních funkcí atd.

Tab. 2. Klinická klasifikace monoklonálních gamapatií (Kyle)

1. Typický mnohočetný myelom	- IgG, IgA, IgD, IgE, lehké řetězce kappa nebo lambda
2. Variantní formy myelomu	- doutnající myelom - plazmocelulární leukemie - nesecernující myelom - solitární kostní plazmocytom - extramedulární plazmocytom - osteosklerotický myelom
3. Zhoubné lymfoproliferativní stavy	- Waldenströмова makroglobulinemie - maligní lymfomy - chronická lymfatická leukemie
4. Nemoci těžkých řetězců	- gama, alfa, mi nebo delta
5. Amyloidóza	- primární - při myelomu (sekundární)
6. MGUS	- benigní monoklonální gamapatie (IgG, IgA, IgD, IgM, volné řetězce) - v rámci neoplazii z buněk běžně nevytvářejících monoklon. imunoglobulin

Tab. 3. Diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (SWOG)

A. Velká kritéria	B. Malá kritéria
1. plazmocytom dle histologie tkáně 2. >30 % plazmocytů v kostní dřeni 3. kvantita paraproteinu IgG>35 g/l IgA>20 g/l BJ bílkovina v moči ≥1g/24hod. (není-li současně amyloidóza)	a. 10-30 % plazmocytů v KD b. M-Ig nižší nežli v kritériu A3 c. přítomnost osteolytických lézí d. snížená kvantita normálních Ig IgM pod 0,5 g/l, IgA pod 1,0 g/l a IgG pod 6,0 g/l

Diagnóza MM = pokud je přítomno jedno velké a jedno malé kritérium, nebo tři malá kritéria zahrnující kritéria a + b

Tab. 4. Diagnostická kritéria MGUS a „smoldering“ MM (Kyle)

	MGUS	„smoldering“ MM
1. kvantita paraproteinu IgG IgA BJ-urie	<30 g/l <20 g/l <1 g/24hod.	>30 g/l >20 g/l >1 g/24hod.
2. plazmocyty v KD	<5 % (<10 % ?)	>10 % - <30 %
3. kostní léze	nepřítomny	nepřítomny
4. další příznaky: anémie hyperkalcemie snížení normálních Ig „labelling“ index	negat. negat. ± <1 %	negat. negat. ± <1 %
5. progrese projevů	nepřítomna	velmi pomalá

V diferenciální diagnostice monoklonálních gamapatií je dnes využívána řada dalších vyšetření kromě zatím uvedených (13). Zde bych chtěl zmínit několik novějších, které se v budoucnu zřejmě stanou běžnou součástí rutinního vyšetřovacího programu. Velmi užitečným vyšetřením, jehož princip je znám již poměrně dlouho a jeho význam je zcela nepochybný, je již zmiňovaný „labelling“ index (7). Labelling index vystihuje jednu z nejdůležitějších biologických vlastností nádorové tkáně tím, že vyjadřuje míru zastoupení buněk aktivně tvořících DNA, a umožňuje proto vyjádření podílu aktivně proliferujících elementů z celkové masy nádorových buněk. V klasickém provedení s odečtením pomocí mikroskopu se k značení používá thymidinu značeného tritiem a metodice je vytýkáno především hodnocení relativně malého počtu plazmatických buněk. Se zavedením průtokové cytometrie do laboratorní praxe se otevírá možnost přesného stanovení LI populace plazmatických buněk, pokud bychom dokázali tyto buňky přesně definovat a následně detekovat, což snad bude v blízké budoucnosti dostupné za

použití specifické protilátky proti plazmatickým buňkám (15). Dosud používané vymezení této populace pomocí kombinace některých povrchových a plazmatických antigenů (nejčastěji jsou používány protilátky proti antigenům CD 38, 56 a další) je dosti nepřesné a někdy až zavádějící (12). Pacienti s MGUS, ale také s doutnajícím myelomem, mají oproti nemocným s aktivním myelomem hodnotu labelling indexu signifikantně nižší (1 %). Další možností s obdobným přínosem je průkaz tzv. nukleárních proliferčních antigenů (např. Ki-67), které jsou přítomny pouze v množících se buňkách.

Průtoková cytometrie ale může pomoci i jinak. Bylo prokázáno, že myelomové buňky v určitém procentu cirkulují v obvodové krvi (14). Toto procento je opět signifikantně nižší u nemocných s MGUS. Stanovení počtu plazmatických buněk v obvodové krvi se přímo nabízí k využití v rámci sledování aktivity mnohočetného myelomu. Jediné, co je k tomu ale nezbytně nutné, je opět zatím problematická přesná identifikace maligního B-buněčného klonu (12,15).

Existuje množství studií zabývajících se významem stanovení hladin některých cytokinů v diagnostice monoklonálních gamapatií (10). Za hlavní růstový faktor myelomových buněk je považován IL-6, jehož hladina kolísá v závislosti na aktivitě vlastního onemocnění. Ukázalo se, že IL-6 je zodpovědný i za kostní změny u MM, když prostřednictvím stimulace IL-1beta a TNF podporuje kostní resorpci zprostředkovanou osteoklasty při současném útlumu kostní novotvorby. Kromě stanovení vlastních cytokinů se v literatuře objevují i sdělení týkající se určení hladin jejich receptorů. U mnohočetného myelomu dochází např. k zvýšení hladiny receptoru pro IL-6 a dále, stejně jako u dalších B-buněčných proliferací, i solubilního receptoru pro IL-2.

V poslední době dochází ke značnému rozvoji i na poli cytogenetiky (3). Při klasickém vyšetření karyotypu jsou u mnohočetného myelomu nalézány chromozomální změny asi u 20 % nemocných, při použití nové metodiky FISH (fluorescent in situ hybridization) je toto procento ještě asi 2x vyšší. I zde je vhodné využití metodiky průtokové cytometrie k stanovení ploidity buněčné populace, kdy změny obsahu DNA jsou prokazovány asi u 75 % a obsahu RNA u 90 % nemocných. Početní změny postihují především chromozomy číslo 3, 4, 9, 11, 14, strukturální změny potom chromozomy 1, 11, 12 a 14. Nejčastějšími změnami v karyotypu prokazovanými u mnohočetného myelomu jsou translokace t(11,14) a t(8,14). Možností genetického vyšetření rozšířila i zatím nejcitlivější laboratorní metodika polymerázové řetězové reakce. V diagnostice mnohočetného myelomu se využívá např. k průkazu zvýšené exprese pro-onkogenu *c-myc*.

Své místo v diagnostice monoklonálních gamapatií má i vyšetření kostního metabolismu. Různě vyjádřená porucha kostního metabolismu patří totiž do klasického obrazu onemocnění mnohočetným myelomem. V největší dosud publikované sestavě 869 nemocných byly kostní změny v různém stupni prokázány v 79 % případů.

Dalo by se hovořit o mnoha dalších vyšetřeních, která byla v diferenciální diagnostice monoklonálních gamapatií dosud testována (13). Zatím však nebyl nalezen žádný spolehlivý znak, který by umožňoval snadné a jednoznačné odlišení MGUS, doutnající formy MM a počátečního stadia MM či jiného zhoubného lymfoproliferativního onemocnění s produkcí monoklonálního Ig. V klinické praxi je tedy nutno nadále vycházet z důsledného posuzování řady dostupných klinických, laboratorních,

radiologických a morfologických ukazatelů, mnohdy vyšetřených opakovaně v různých časových odstupech (8,9). Dle Kylea by měli být nemocní se zdánlivě „benigní“ MG sledováni prakticky trvale, neboť k rozvoji maligní gamapatie může dojít i po více než 20 letech. V případě diagnózy MGUS je doporučeno opakovat stanovení kvantity paraproteinu a ostatních tříd Ig při hodnotě M-proteinu 20g/l po 6 měsících, při nález stejné hodnoty paraproteinu dále v ročních intervalech. Při hodnotě M-Ig vyšší než 20g/l by měla být kontrola kvantity paraproteinu prováděna v 3měsíčních intervalech, při neměnné hodnotě dále po 6 měsících. Při vzestupu monoklonálního Ig o 5g/l by měly být přešetřeny základní charakteristiky nemoci, provedeno kontrolní vyšetření kostní dřene a radiografie, event. scintigrafie skeletu. Zejména v případě nález paraproteinu v moči by měl být nemocný dále sledován velmi pozorně. Následující tabulka uvádí přehled nálezů, jejichž přítomnost by měla vést vždy k podezření na malignitu procesu, tzn. nálezů, které nepatří do obrazu „benigních“ monoklonálních gamapatií (5).

rostoucí hladina paraproteinu
množství paraproteinu vyšší než 30 g/l
přítomnost lehkých řetězců v séru nebo moči
snížení hladin normálních imunoglobulinů
počet plazmatických buněk ve dřeni >30 %
extramedulární infiltráty plazmat. buněk
přítomnost osteolytických ložisek
hyperkalcemie
postížení sleziny nebo jater
anémie

Po správně provedeném diferenciálně diagnostickém postupu by měla následovat volba nevhodnějšího léčebného přístupu. Příkladem může být vztah diferenciální diagnostiky a indikace zahájení terapie u mnohočetného myelomu (1). U pacientů, kteří nesplní kritéria I.B, II. nebo III. stadia mnohočetného myelomu, není nutné ihned rozhodnout, zda se jedná o MGUS, o doutnající myelom nebo aktivní myelom v klinickém stadiu I.A, jehož vstupní kritéria jsou shrnuta v následujícím přehledu.

Stadium	Kritéria
I.	1. hemoglobin vyšší než 100 g/l 2. normální hladina kalcia 3. žádné nebo jen solitární osteolytické ložisko 4. kvantita paraproteinu a. IgG nižší než 50 g/l b. IgA nižší než 30 g/l c. exkrece M-Ig močí do 4 g / 24 hod.
A.	normální funkce ledvin (kreatinin v normě)
B.	abnormální ledvinné funkce (kreatinin zvýšený)

Bylo totiž prokázáno, že časně zahájení chemoterapie u nemocných v klinickém stadiu I.A nevede k prodloužení ani zlepšení kvality jejich života. Chemoterapie je tedy indikována vzhledem k četným nežádoucím účinkům a neschopnosti zničit celou nádorovou populaci až při známkách další progresu onemocnění. Jinou otázkou je ale možnost zahájení léčby bisfosfonáty v časných stadiích myelomu (2). Efekt tohoto léčebného postupu je v současnosti ověřován řadou klinických studií.

Literatura:

- Alexanian R, Dimopoulos MA. Management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 1995;32:20-30.
- Berenson J. Use of Pamidronate in multiple myeloma. *Myeloma Today* 1996;3:3-5.
- Drach J. Chromosomal aberrations in multiple myeloma and MGUS. *Multiple myeloma, Advances in biology and treatment. Vídeň 13.-14.9.1996 Abstr.: s.21.*
- Durie BGM. Staging and kinetics of multiple myeloma. *Semin Oncol* 1986;13:300-9.
- Foerster J. Plasma cell dyscrasias: General consideration. 9th ed. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Malvern, U.S.A.: Lea Febiger, 1993:2202-15.
- Greipp PR. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and multiple myeloma. *Multiple myeloma, Advances in biology and treatment. Vídeň 13.-14.9.1996 Abstr.: s.26.*
- Joshua D, Petersen A, Brown R, Pope B, Snowdon L, Gibson J. The labelling index of primitive plasma cells determines the clinical behaviour of patients with myelomatosis. *Br J Haematol* 1996;94:76-81.
- Kyle RA, Lust JA. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Semin Hematol* 1989;26:176-200.
- Kyle RA. Practical approaches to individuals with MGUS. *Multiple myeloma, Advances in biology and treatment. Vídeň 13.-14.9.1996 Abstr.: s.27.*
- Lust JA. Role of cytokines in the pathogenesis of monoclonal gammopathies. *Mayo Clin Proc* 1994;69:691-7.
- Radl J. Age related monoclonal gammopathies: clinical lessons from the aging C57BL mouse. *Immunol Today* 1990;11:234-6.
- Ruiz-Argüelles GJ, San Miguel JF. Cell surface markers in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 1994;69:684-90.
- Ščudla V. Příspěvek k diagnostice a klasifikaci mnohotného myelomu. *Habilitační práce, Olomouc* 1992.
- Witzig TE, Gertz MA, Lust JA, Kyle RA, O'Fallon WM, Greipp PR. Peripheral blood monoclonal plasma cells as a predictor of survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 1996;88:1780-7.
- van Zaanen HCT, Vet RJWM, de Jong CM, von dem Borne AEGK, van Oers MHJ. A simple and sensitive method for determining plasma cell isotype and monoclonality in bone marrow using flow cytometry. *Br J Haematol* 1995;91:55-9.

*MUDr. Vladimír Maisnar,
Odd. klinické hematologie FN,
500 05 Hradec Králové.*

VYŽÁDÁNO REDAKCÍ

SYSTÉMOVÁ SKLERÓZA (SKLERODERMIE) - KLASIFIKACE A LÉČBA

Zdeněk Dvořák

II. interní klinika LF UK a FN v Hradci Králové;
(přednosta: prof. MUDr. V. Pidrman, DrSc.)

Summary

Systemic sclerosis (scleroderma) - classification and therapy.

Current data from literature about classification, subclassification and therapy of systemic sclerosis (SSc) respectively scleroderma are summarized. Individual parts, which characterize involvement of heart, lungs and gastrointestinal tract (GIT) with SSc are presented in figures. In the last parts of the article general therapeutic methods in SSc and Raynaud phenomenon (RF) are dealt with.

Key words: Systemic sclerosis; Classification; Subclassification; Therapy; Raynaud phenomenon

Souhrn

Práce shrnuje literární údaje z poslední doby o klasifikaci, subklasifikaci a léčbě systémové sklerózy (SSc), respektive sklerodermie. Samostatně oddíly charakterizující postižení srdce, plic a gastrointestinálního traktu (GIT) SSc jsou zpracovány formou tabulek. Zvláštní oddíl popisuje diagnostiku a léčbu sklerodermické renální krize. Závěrečné části jsou věnovány Raynaudovu fenoménu (RF) a obecným léčebným postupům u SSc.

Seznam použitých zkratk:

SSc - systémová sklerodermie (skleróza)	MCP - metakarpofalangeální
DcSSc - difúzní kožní systémová sklerodermie	MTP - metatarsofalangeální
LcSSc - limitovaná kožní systémová sklerodermie	NSA - nesteroidní antirevmatika
RF - Raynaudův fenomén	EKG - elektrokardiogram
ACA - anticentromerové protilátky	RTG - rentgenogram
anti Scl 70 - protilátky proti topoizomeráze I	RTG S+P - rentgenogram srdce a plic
Ca - vápník	CT - počítačová tomografie
GIT - gastrointestinální trakt	UZ - ultrazvuk

Úvod

Sklerodermie je získané onemocnění pojivové tkáně charakterizované fibrózou a vaskulopatií. Prevalence SSc je podle nemocničních údajů (1) 10-20/100 000 obyvatel, roční incidence 1-2/100 000 obyvatel, výskyt dle pohlaví ženy : muži = 4 : 1. Etiologie a patogenese SSc nejsou dosud známy, avšak u části osob ošetřených implantací cizorodého materiálu byla po určitém čase pozorována SSc (13). Morbidita a mortalita jsou významné a přímo závislé na rozsahu a závažnosti orgánového postižení. Dispenzarizace a adekvátní léčba těchto nemocných, nejlépe ve specializovaných revmatologických ordinacích, je proto zásadně důležitá.

Klasifikace SSc

Podle „*Předběžných klasifikačních kritérií Americké revmatologické společnosti z roku 1980*“ (2) se k diagnóze SSc vyžaduje přítomnost tzv. velkého kritéria (viz dále) a/nebo (v jeho nepřítomnosti) nejméně dvou tzv. malých kritérií (viz dále). Tzv. **velkým kritériem** SSc je *proximální sklerodermie* = sklerodermické změny (tj. tuhá, napjatá, vyhlazená kůže) proximálně od metakarpofalangeálních (MCP) nebo metatarsofalangeálních (MTP) kloubů, postihující ostatní části končetin, obličej, krk a trup, obvykle oboustranně, souměrně a téměř vždy zahrnující i sklerodaktylii. Mezi tzv. **malá kritéria** SSc patří:

1. *sklerodaktylie* = sklerodermické změny distálně od MCP (MTP) kloubů,
2. *dolíčkovité jizvy nebo úbytek měkkých tkání* = vpadlé defekty na koncích prstů nebo úbytek tkáně z bříšek prstů v důsledku ischemie (ne traumat a exogenních vlivů),
3. *oboustranná bazální plicní fibróza* = oboustranně síťovitá lineární až nodulární kresba v bazálních partiích plic na standardních rentgenogramech - může činit dojem „voštinovité plice“, která je nevysvětlitelná primárním plicním onemocněním.

K diagnóze SSc tedy není potřebná kožní biopsie, která je navíc u takto postižených nemocných rizikovým výkonem.

Subklasifikace sklerodermie

Sklerodermii lze rozdělit (3) na:

1. „**pre-sklerodermii**“, kde je přítomen Raynaudův fenomén (RF), změny kapilár nehtového lůžka při kapilaroskopickém vyšetření a pozitivita antinukleárních autoprotilátek,
2. **difuzní kožní systémovou sklerodermii (DcSSc)**, která se manifestuje kožními změnami (otok nebo těsně přiléhající kůže) jeden rok po manifestaci RF, postižením kůže na akrech i na trupu, přítomností tendinitid, artritid a myalgií, časným a významným postižením plicního intersticia, oligurickým renálním selháním, postižením myokardu a GIT, dilatovanými a přechodně zúženými kapilárami nehtového lůžka a *protilátkami proti topoizomérase I (anti Scl 70)* u 30 % nemocných,
3. **limitovanou kožní systémovou sklerodermii (LcSSc)**, kde je RF přítomen roky i desítkami let, kožní změny jsou pouze na rukou, předloktích, tvářích, nohou a dolních částech dolních končetin, významný je pozdní (za 10-15 let) výskyt plicní hypertenze s nebo

bez intersticiálního plicního onemocnění, kožních kalcifikací, teleangiektazií a postižení gastrointestinálního traktu, dilatované kapiláry nehtového lůžka jsou většinou bez zúžení a *anticentromerové protilátky (ACA)* u 70-80 % nemocných,

4. **sklerodermii bez sklerodermie**, kde není kožní postižení ani RF a nemusí být přítomny ani antinukleární autoprotilátky; může se projevit plicní fibrózou, sklerodermickou renální krizí, onemocněním srdce nebo GIT.

Charakteristika forem sklerodermie

Sklerodermii podle formy (3, 11) dělíme na tzv. **localized** (lokalizovanou) = „morfea“, kde dominuje postižení kůže (fibróza), a **SSc** charakterizovanou různým stupněm fibrózy a vaskulopatie a častým postižením vnitřních orgánů. SSc se dále dělí na **limitovanou kožní systémovou sklerodermii (LcSSc)** a **difuzní kožní systémovou sklerodermii (DcSSc)**.

DcSSc má v *časné fázi* tuto charakteristiku: dobu trvání cca 5 let, je přítomna silná únava a váhový úbytek, rychlá progresse kožních změn se zvýšeným rizikem renálního selhání, časným postižením srdce, plic nebo GIT, poměrně častou artritidou, myozitidou, resp. tendinitidou, v *pozdní fázi* tuto charakteristiku: výskyt cca 5 let po manifestaci, ústup zvýšené únavy, zastavení váhového úbytku, kůže atrofická, bez nových změn, progresse již existujícího orgánového postižení, snížené riziko nového orgánového postižení a ústup muskuloskeletálních obtíží.

LcSSc má v *časné fázi* tuto charakteristiku: dobu trvání cca 10 let, přítomnost menší únavy, mírné postižení kůže, RF, dolíčkovité jizvy na bříšcích prstů, ulcerace na prstech a teleangiektazie, přítomnost dysfagie, v *pozdní fázi* tuto charakteristiku: výskyt cca za 10 let po manifestaci, zhoršení vaskulopatie s rozsáhlými teleangiektaziemi, vřidky na konečcích prstů, rozsáhlá kalcinóza, plicní hypertenze při intersticiálním plicním onemocnění, zhoršení GIT postižení: jicnové striktury, onemocnění tenkého střeva a malabsorpce.

Spektrum sklerodermie a tzv. scleroderma-like syndromů

Rozlišujeme (3):

1. **sklerodermii lokalizovanou** = morfea (plakovitá, kapkovitá, generalizovaná), lineární a „en coup de sabre“,
2. **RF** - Raynaudova nemoc (idiopatická) a Raynaudův syndrom (sekundární),
3. **sklerodermii systémovou**, kam je řazena DcSSc, LcSSc a sklerodermie bez sklerodermie,
4. **sklerodermii juvenilní**, kam je řazena DcSSc, LcSSc a lokalizovaná sklerodermie,
5. **sklerodermii - chemicky indukovanou** určitými látkami - např. silikonem (11), vinylchloridem, léky (bleomycinem),
6. **tzv. scleroderma - like syndromy indukované**
 - a) **imunologicky/zánětem** [způsobeno chronickou reakcí štetu proti hostiteli, eozinofilní fasciitidou, resp. tzv. overlapping syndromem (SSc + revmatoidní artritida, SSc + systémový lupus erythematoses, ...)],
 - b) **metabolicky/vrozeně** (fenylketonurie, amyloidóza),
7. **lokalizovanou systémovou sklerózu a viscerální onemocnění** - např.: idiopatickou plicní fibrózu, infiltrativní kardiomyopatii.

Tab. 1. Postižení srdce u SSc podle 1, 3, 4.

porucha	projev	% výskytu	symptom	vyšetření	léčba
perikarditida	perikardiální výpotek	10-15 % klinicky 35 % při autopsii LcSSc>DeSSc	bolest na hrudi dyspnoe	RTG: velké srdce EKG: nízká voltáž UZ: výpotek	nesteroidní antirevmatika glukokortikoidy drenáž (vzácně)
fibróza myokardu	srdeční měštnání arytmie	30-50 % DeSSc>LcSSc	dyspnoe otok atypická bolest na hrudi palpitace	thaliový scan 24 hod. EKG	diuretika Ca blokátory antiarytmika
myokarditida	měštnavé srdeční selhávání	vzácně	dyspnoe perimaleolární otoky	EKG UZ	glukokortikoidy

Tab. 2. Postižení plic u SSc podle 1, 3, 4.

porucha	symptomy	projevy	vyšetření	léčba
plicní fibróza	suchý kašel dyspnoe krepitace při bazích paličkovité prsty (později, vzácně)	snížená plicní roztažnost CT plic bronchoalveol. laváž biopsie plic	RTG S+P fční vys. plic azathioprine D-penicillamine α-interferon	± glukokortikoidy cyklofosfamid (14)
plicní hypertenze	* dyspnoe	zesílená 2. ozva nad a. pulmonalis, hypertrofie pravé komory	RTG S+P UZ srdce s Dopplerem srdeční katetrizace	nifedipine ACE-inhibitory antikoagulancia O2 glukokortikoidy (vysoké dávky, krátkodobě)

* špatným prognostickým markerem (5) s mediánem přežití 12 měsíců od stanovení diagnózy

Tab. 3. Postižení GIT u SSc podle 1, 3, 4.

oblast	porucha	symptom	vyšetření	léčba
dutina ústní	sicca syndrom	suchost v ústech	biopsie slinné žlázy	umělé sliny
jícen	↓ motilita ↓ tonus dolního jícnového svěrače → reflux striktura	dysfagie retrosternální endoskopie, dyskomfort / bolest dysfagie	scintigrafie jícnu polykaci akt s bariem endoskopie	domperidon metoklopramid cisaprid omeprazol dilatace + omeprazol

žaludek	ulcerace sekundární po nesteroidních anti-revmaticích (NSA) atonie žaludku tvar „polní láhve“	dyspepsie anorexie nauzea / vomitus časný pocit sytosti dyspepsie	endoskopie scintigrafie jícnu kontrastní rtg	H ₂ blokátory metoklopramid
tenké střevo	hypomotilita stáza / bakteriální dysbalance adynamický ileus pseudo-obstrukce ulcerace sekundární po NSA	váhový úbytek, abdominální distenze steatorea ataky břišní bolesti a pocitu plnosti chronická anémie břišní bolesti	kontrastní rtg jejunální biopsie obsah tuků ve stolici nativní rtg břicha kontrastní rtg	antibiotika metoklopramid cisaprid parenterální výživa misoprostol
tlusté střevo	sigmoidální / rektální hypomotilita pseudodivertikly postižení análního svěrače	zácpa / průjem vzácně perforace anální inkontinence	irigoskopie irigoskopie rektální manometrie	dietní opatření (resekce) operace ?

Postižení ledvin u SSc

Údaje shrnuté v tomto oddíle byly čerpány z prací autorů (1,3,4,6). Nejnebezpečnější, potenciálně život ohrožující komplikací nefropatie u SSc je **sklerodermická renální krize**, která je definována:

1. *stoupající hladinou kreatininu v séru,*
2. *stoupajícím diastolickým krevním tlakem* (v literatuře je ale popisován též výskyt 11 % pacientů se sklerodermickou renální krizí, kteří jsou normotenzní),
3. *známkami encefalopatie,*
4. *známkami mikroangiopatické hemolytické anémie.*

Léčba sklerodermické renální krize by měla probíhat v tomto sledu:

1. *zavést kanylu do centrální žíly* - nemocní s vysokou systémovou cévní rezistencí mohou být hypovolemičti, proto je vhodné udržovat centrální žilní tlak mezi 7-10 cm vodního sloupce, je nutné vyloučit užívání betablokátorů, nesteroidních antirevmatik a dalších potenciálně nefrotoxických léků,
2. *podávat kontinuální i.v. infuze k zajištění funkcí ledvin* - 5% dextrózu nebo F1/1 i.v. dle diastolického tlaku krve ± glycerol trinitrát (perlinganit pro infuse) i.v. ± hyalalazin i.v.,
3. *kontrolovat krevní tlak* - podáváním krátce působících ACE inhibitorů (captopril) ± nifedipin a/nebo prazosin, diastolický tlak není vhodné snižovat příliš rychle, při zvracení je vhodné podat
 - a) nifedipine (10-20 mg) sublingválně po 4 hod.,
 - b) hyalalazin (10-20 mg) s.c. po 4 hod.,

4. *záchvaty encefalopatie* eliminovat fenytoinem, valproátem sodným, event. i.v. diazepamem,
5. *přejít na dlouhodobou medikaci* - aspirin 75 mg obden, misoprostol 200-800 g po 6 hod. a dlouhodobě působící ACE - inhibitory.

Raynaudův fenomén

V literatuře (1,3,4,7,8) je udáváno, že 3-16 % populace trpí RF, je prokázáno, že u 5-10 % pacientů s RF se vyvine některé z difuzních onemocnění pojiva - nejčastěji SSc. U nemocných s RF mají pro vývoj směrem k SSc předpovědní hodnotu dva parametry:

- 1) *abnormální kapilaroskopie nehtového lůžka* - pro SSc je charakteristický snížený počet kapilár, obrovité kapiláry a kapilární krvácení,
- 2) *přítomnost antinukleárních autoprotilátek* -
 - a) *anticentromerové autoprotilátky u LcSSc* (senzitivita 60 %, specifická 100 %),
 - b) *anti Scl 70 u DcSSc* (senzitivita 38 %, specifická 100 %).

Každému stadiu RF je doporučena určitá léčba. Například pacienti s *jednoduchými krátkými atakami RF* se musí pečlivě chránit před zimou, nesmí kouřit a neměli by užívat betablokátory. U pacientů s *častými protražovanými atakami a digitálními infarkty* jsou vhodné blokátory kalciového kanálu (nifedipin retard, diltiazem, isradipin), které relaxují hladkou svalovinu cévní, eventuálně vazodilatans ketanserin. Nemocným s *těžkými protražovanými Raynaudovými atakami s ulceracemi a incipientní gangrénou* mohou alespoň dočasně pomoci vazodilatační infuze s prostaglandiny. Sekundárně infikované ulcerace kromě adekvátní antibiotické léčby a lokální dezinfekce někdy vyžadují chirurgické ošetření (débridement). Pokud vznikne gangréna, je indikována amputace. Chirurgický přístup k léčbě RF obsahuje různé typy sympatektomií - poměr výhod a nevýhod těchto operací je však nutno individuálně velmi důkladně zvažovat.

Obecné principy farmakoterapie SSc

Podle 1,3,4,9,10 léky dostupnými v současné době není možné SSc vyléčit, je však možné zmírnit průběh, a tím závažnost této nemoci. **Medikace SSc** je:

- a) *tradiční: vazodilatans + D-penicilamin ± glukokortikoidy,*
- b) *u DcSSc s časným závažným edematózním postižením: imunosuprese (cyklofosamid, metotrexát, resp. cyklosporin A) + antifibrotický lék (D-penicilamin nebo interferon),*
- c) *při progredujícím fibrotickém postižení plic, srdce, GIT - antifibrotický lék (viz výše). Ve snaze zlepšit průběh a prognózu SSc byla vypracována doporučení ke klinickým testům s nemoc modifikujícími farmaky (15).*

Závěr

SSc je stále nevléčitelná, nikoli však neléčitelná nemoc. Postižení ledvin, srdce, plic nebo GIT SSc předpovídá kratší přežití (12). V dnešní době by měl správný diagnosticko-terapeutický postup u SSc zahrnovat:

- 1) klasifikaci a subklasifikaci,
- 2) určení stadia daného subsetu,
- 3) nejčasnější možnou diagnózu postižení vnitřních orgánů,
- 4) selekci nemocných s vyšším rizikem,
- 5) nastavení individuálně nejvhodnější terapie.

Vzhledem k určité složitosti přesné klinické a laboratorní klasifikace SSc, a tím nastavení odpovídající terapie při riziku rychlé progresse této nemoci, je vhodné konzultovat specializovaná revmatologická pracoviště zejména a) u nově diagnostikovaných SSc, b) při náhlém zhoršení zdravotního stavu již známých SSc.

Literatura

1. Seibold JR, Smith EA, LeRoy EC, Steen VD. Systemic Sclerosis. In: Rheumatology, eds. Klippel JH, Dieppe PA, Mosby: St. Louis, 1994;6.8.1.- 6.11.1.
2. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary Criteria for the Classification of Systemic Sclerosis (Scleroderma). Arthritis Rheum 1980;23:581-90.
3. Black CM, Stephens C. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. In: Oxford Textbook of Rheumatology, eds. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, Oxford University Press: Oxford, 1993;771-89.
4. Seibold JR. Scleroderma. In: Textbook of Rheumatology, eds. Kelley WN, Harris, Jr. ED, Ruddy S, Sledge CB, W. B. Saunders Company: Philadelphia, 1993;1113-43.
5. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis: an Analysis of 17 Patients. Br J Rheumatol 1996;35:989-93.
6. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA, Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1989;32:1128-34.
7. Kahaleh B, Matucci-Cerinic M. Raynaud's Phenomenon and Scleroderma. Arthritis Rheum 1995;38:1-4.
8. Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EFJ, McHugh NJ. Quantitative Nailfold Capillaroscopy Findings in a Population with connective Tissue Disease and in Normal Healthy Controls. Ann Rheum Dis 1996; 55:507-12.
9. Medsger TA, Jr. Treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 1991;50:877-86.
10. Black CM. The Management of Systemic Sclerosis. Br J Rheumatol 1995;34:3-7.
11. Black CM. Systemic Sclerosis „State of the Art“ 1995. Scand J Rheumatol 1995;24:194-6.
12. Altman RD, Medsger TA, Jr, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1991;34:403-13.
13. Hrnčíř Z. Kosmetické implantáty a revmatická onemocnění. Česk Revmatol 1994;3:24-7.
14. Steen VD, Lanz JK, Jr, Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr. Therapy for Severe Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. Arthritis Rheum 1994;37:1290-6.
15. White B, Bauer EA, Goldsmith LA et al. Guidelines for Clinical Trials in Systemic Sclerosis (Scleroderma). Arthritis Rheum 1995;38:351-60.

**MUDr. Zdeněk Dvořák,
II. interní klinika FN,
500 05 Hradec Králové.**

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

STŘEVNÍ PROPUSTNOST U POPÁLENÝCH

Marian Šenkeřík, Pavel Kohout

Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN v Hradci Králové;
(přednosta: prof. MUDr. Z. Zadák, CSc.)

Summary

Intestinal permeability in burn injury.

A literature review on the role of increased intestinal permeability in the pathogenesis of the multiple organs failure syndrom in thermal injured patients is given. Severe burn injury causes shock and induces acute gastrointestinal derangements that may disrupt mucosal integrity and facilitate bacterial translocation to mesenteric lymph nodes, accompanied by endotoxemia. Invasive and non-invasive tests can be used for increased permeability diagnosis. In this article there are the possible causes for loss of intestinal barrier function shortly mentioned and possible measures for preventing and treating of this entity briefly discussed.

Key words: Intestinal permeability; Gut origin sepsis; Endotoxin; Bacterial translocation; Burn injury

Střevní sliznice je hranicí mezi zevním a vnitřním prostředím organismu. Zevní prostředí je velmi agresivní a obsahuje mnoho cizorodých látek. Tyto látky jsou ve střevním lumen odděleny od vnitřního prostředí pouze velmi tenkou bariérou enterocytů. Střevní bariéra je tvořena ze dvou částí - zevní (extrinzič) - vodní vrstva a mucin obsahují molekuly sekrečního IgA a vnitřní (intrinzič) - vlastní intestinální epitel. Bariéra je velmi tenká a, jak ukazují poslední studie, i poměrně fragilní. Její poškození způsobí „zvýšení střevní propustnosti“. První práce o měření střevní propustnosti publikoval již roku 1979 Menzies. K tomuto měření využil sacharidy o různé molekulové hmotnosti. Dnes existuje více možností měření poškození střevní sliznice:

1. pomocí roztoků cukrů (laktulóza, mannitol, xylóza.) či nemetabolizovatelných makromolekulárních látek: ⁵¹Cr-etylendiaminotetraoctová kyselina, polyetylen glykol o různé molekulární hmotnosti (4). Tyto molekuly mohou procházet dvěma způsoby: paracelulárně (disacharidy o větší molekule - laktulóza, cellobióza, PEG 3350), nebo pasivně transcelulárně (rhamnóza, PEG 400, cukerný alkohol-mannitol). Pro záchyt obou cest je poškození střeva sledováno nejčastěji dvěma cukry, z nichž jeden se vstřebává para- a druhý transcelulárně. Jejich poměr pak značí index střevní propustnosti. Výhodou indexu je, že nezávisí na době průchodu látky střevem (transit time), na diuréze (nevadí ani neúplný sběr moči),

2. sledování hmotnosti střevní sliznice, obsahu DNA nebo slizničního proteinu, sledování diaminoxidázy (jako známka obnovy sliznice) (1,10),
3. přímé hodnocení histologických preparátů střevní sliznice (3).

Přímým sledováním histologických řezů byly zjištěny změny v cytoskeletu klků kartáčového lemu a ruptury bazální membrány (7). Tyto invazivní testy nelze u člověka použít, ale testy střevní propustnosti (SP) pomocí sacharidů jsou poměrně levnou, jednoduchou a neinvazivní metodou kontroly stavu střevní sliznice.

Od doby Menziése byla objevena celá řada chorobných stavů a faktorů, které způsobují zvýšený průnik látek i celých bakterií z lumen střeva. Jednou z příčin je i popáleninové trauma. Popálení je pro organismus poměrně velkým stresem, který vede k aktivaci sympatiku a vyplavení velkého množství katecholaminů. Výsledkem následné kaskády je vazokonstrikce ve splachniku. Přesná patogenese poškození střevní sliznice dosud není známa. Jsou popisovány ruptury apikální membrány střevního epitelu, změny kartáčového lemu mikroklků a změny organizace cytoskeletu enterocytů (3). Rovněž však byl zjištěn zvýšený průnik některých látek přes morfologicky zcela normální enterocyty. Jako důvod těchto změn se nejčastěji udává přechodná ischemie střeva a následný reperfuční fenomén. Poškozená sliznice pak umožní průnik bakterií (*bakteriální translokace* - BT) a endotoxinů do oběhu. Měření *endotoxemie* je poměrně jednoduché - pomocí biochemických metod (plynová či kapilární chromatografie, spektrofotometrie). Dosud však není jednoznačně prokázáno, zda endotoxemie je důsledkem zvýšené SP nebo její příčinou. Při podezření na BT se hodnotí přítomnost bakterií v krevním oběhu a vnitřních orgánech odběrem hemokultur či kultivací vzorků jaterní tkáně, mezenterálních uzlin, sleziny, plic, ledvin. Přítomnost bakterií je možné kromě kultivace hodnotit též pomocí detekce záření emitovaného bakteriemi *E. coli*, které inkorporovaly radioaktivní atomy uhlíku. Závažná je skutečnost, že bakterie je možné vykultivovat i po 4-5 dnech od inzultu, tzn. že bakterie jsou schopné nejen přežít, ale dokonce se dále množit a růst. Toto zjištění velmi podporuje teorii, že zvýšená SP a BT je jednou z příčin syndromu odpovědi na systémový zánět (SIRS) a syndromu mnohočetného orgánového selhání (MOSF) zvláště u případů, kdy není nalezeno bakteriální ložisko. U popálenin k této skutečностям navíc přistupuje i fakt imunosuprese popálených.

Z těchto důvodů se autoři v celé řadě studií pokouší nalézt způsob jak redukovat SP, nebo alespoň omezit její dopady. Spuštění zánětlivé reakce a kaskády dějů vedoucích k SIRS a MOSF předpokládá nejen zvýšení střevní propustnosti (nejčastěji snížením průtoku krve splachníkem), ale také přítomnost antigenního materiálu ve střevním lumen. Jednou z možností snížení dopadů zvýšené střevní propustnosti je i selektivní dekontaminace střeva, u níž byla prokázána snížená BT i nižší endotoxemie (1). Další možností je podávání anti-lipopolysacharidových látek (anti-LPS- protilátky proti endotoxinu), opět s výrazným poklesem BT i hladin endotoxinu (6), naopak pokusné podání endotoxinu krysám vyvolalo známky endotoxemického šoku s poklesem systémové vaskulární rezistence a vzestupem srdečního indexu. Rovněž je snaha řešit možnou příčinu (ischemii střeva) podáním látek zabraňujících této vazokonstrikci ACE inhibitory, blokátory syntézy tromboxanu A2 (4,9). Dostatečná perfuze splachníku je provázena významným poklesem BT i endotoxemie. Podávání samostatných scavengerů (např. vit. C) tuto odpověď ovšem nepřineslo. Podle některých autorů podávání samostatné parenterální výživy zvyšuje střevní propustnost, proto je velkou výhodou v prevenci kom-

plikací způsobených BT a endotoxemií zavedení časně enterální výživy (2). Podávání enterální výživy může rovněž redukovat hypermetabolický stav po traumatu. Naopak hladovění či nízký příjem energie a chronické požívání alkoholu jsou nejen predisponujícími faktory pro BT, ale navíc zvyšují možnost imunosuprese (7,10). Kombinace zvýšené SP a imunosuprese je velmi nebezpečná pro možný vznik infekčních komplikací. Proto při kontraindikaci enterální výživy (např. popálení obličeje, paralytický ileus) je v prevenci poškození střevní sliznice přidáván do infuzní výživy glutamin, u kterého bylo empiricky prokázáno, že zlepšuje bariérovou funkci střeva. Nalezení receptorů pro insulin-like růstový faktor vedlo k myšlence jeho podávání popáleným krysám. Bylo zjištěno, že při podávání glutaminu nebo insulin-like hormonu je obnova střevní sliznice rychlejší, a tím klesá i množství infekčních komplikací a BT.

Závěr

1. byla zjištěna řada faktorů, které jsou schopné omezit průnik bakterií do nitra organismu a do budoucna tím snad snížit i množství infekčních komplikací.
2. většina z těchto postupů je prozatím stále testována v laboratořích.
3. v současné době je proto nutno klást patřičný důraz nejen na objemovou resuscitaci nemocného, ale i na péči o výživu střeva a udržení jeho bariérové schopnosti.

Práce byla částečně hrazena z grantu IgA MZ ČR 2951-3.

Literatura:

1. Yao YM, Yu Y, Sheng ZY et al. Role of gut-derived endotoxaemia and bacterial translocation in rats after thermal injury: effects of selective decontamination of the digestive tract. *Burns*. 1995 Dec, 21:580-5.
2. Königová R. Rozsáhlé popáleninové trauma. 2. vydání. Praha 1990:211,223,237.
3. Ezzell RM, Carter EA, Yarmush ML, Tompkins RG. Thermal injury-induced changes in the rat intestine brush border cytoskeleton. *Surgery* 1993 Sep, 114:591-7.
4. Horton JW. Bacterial translocation after burn injury: the contribution of ischemia and permeability changes. *Shock* 1994 Apr, 1:286-90.
5. Messick WJ, Koruda M, Meyer A, Zimmerman K. Differential changes in intestinal permeability following burn injury. *J Trauma* 1994 Mar, 36:306-11.
6. Gianotti L, Braga M, Vaiani R, Almondo F, Di-Carlo V. Experimental gut-derived endotoxaemia and bacteraemia are reduced by systemic administration of monoclonal anti-LPS antibodies. *Burns* 1996 Mar, 22:120-4.
7. Gianotti L, Alexander JW, Nelson JL, Fukushima R, Pyles T, Chalk CL. Role of early enteral feeding and acute starvation on postburn bacterial translocation and host defense: prospective, randomized trials. *Crit Care Med* 1994 Feb, 22:265-72.
8. Huang KF, Chung DH, Herndon DN. Insulinlike growth factor 1 reduces gut atrophy and bacterial translocation after severe burn injury. *Arch Surg* 1993 Jan, 128:47-53.
9. Gianotti L, Alexander JW, Pyles T, James I, Babcock-GF. Relationship between extent of burn injury and magnitude of microbial translocation from the intestine. *J Burn Care Rehabil*. 1993 May-Jun, 14:336-42.
10. Napolitano LM, Koruda MJ, Zimmerman K, McCowan K, Chang J, Meyer AA. Chronic ethanol intake and burn injury: evidence for synergistic alteration in gut and immune integrity. *J Trauma* 1995 Feb, 38(2).

MUDr. Marian Šenkeřík,
Dětská klinika FN,
500 05 Hradec Králové.

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

OHROŽENÍ TUBERKULÓZOU*Pavel Rožánek*

Klinika plicních nemocí a tbc LF UK a FN;
(přednosta: doc. MUDr. P. Rožánek, CSc.)

Summary**A threat of tuberculosis.**

Relatively low incidence of TB disease in Czech Republic (in 1996 = 19,2 /100.000) risks to deteriorate, unless effective measures of TB control (infrastructure, strategy) will be maintained. Several existing factors are potentially dangerous though not yet widespread in Czech Republic : HIV + TB epidemic, emergence of multidrug resistant TB and unfavourable TB situation in Eastern Europe. The experience made by international antiTB organizations is briefly surveyed.

Key words: Tuberculosis; Epidemiology; HIV; Multidrug resistant TB

Souhrn

Incidence tuberkulózy v České republice zůstává dosud nízká (roku 1996 je to 19,2/100.000), je však nebezpečí zhoršení, nebudou-li zachovány účinné prostředky protitbc boje (infrastruktura, strategie). Existují potenciálně nebezpečné faktory, které zatím v ČR nejsou rozšířeny: epidemie HIV+tbc, vícelékově rezistentní tbc a nepříznivá situace v tbc ve východní Evropě. Bylo stručně referováno o zkušenostech mezinárodních protituberkulózních organizací.

Vzdor očekávaním tuberkulózy ve světě neubývá, nýbrž přibývá. I v naší zemi slyšíme zvěsti o přibývání tbc, které však v ČR dosud neodpovídají realitě, mohou se ale vbrzku realizovat. Žádná sebepokročilejší země se dlouhodobě nemůže uchránit za pandemii, která dokonce postihuje i sousední státy velkou měrou, a při dnešním volném pohybu obyvatelstva, usídlování migrantů z oblastí velké promořenosti a malé kulturní a hygienické úrovně proto nelze polevit v boji proti tbc všemi racionálními metodami.

V ČR křivka incidence vykazuje už více let plató, všech tbc je hlášen stále týž počet přes 1800, což je relativní hodnota 19,2/100 000 obyvatel ročně. Tím jsme nepochybně na nejlepším místě mezi státy bývalého východního bloku. Plicních tbc je kolem 1200 každoročně, z toho ověřených (=A 15 dle MKN) jen 1000 a masivních zdrojů, čili mikroskopicky pozitivních, stále kolem 500 v celé ČR. Vyržli-li tato situace i nadále, nemusí

se jedinci strachovat. Víme totiž, že ohrožení jedince je závislé na epidemiologii populace, že k onemocnění je třeba obvykle masivní a opakované vystavení nákaze a že především závisí na celkovém imunitním stavu (příčímž očkování proti tbc zde hraje jen dílčí úlohu). Existují však varovné signály možného zvratu. Mezi ně patří zejména **koinfekce HIV+tbc** jako hlavní příčina dnešní špatné světové situace, s tím související výskyt **multirezistentních mykobakterií, i nárůst tbc v blízkém sousedství naší země**. Zatím je u nás málo HIV i AIDS a díky ukázněné chemoterapii, jak byla po léta u nás prováděna, je i minimální výskyt rezistence, a to nanejvýš na 1 antituberkulotikum. Srovnání se situací bývalého SSSR ukazuje, že jsme uchráněni sociálních faktorů vzestupu tbc (chudoba, hlad atd.) a že jsme naštěstí již před lety přijali racionální zásady boje proti tbc, i když rizika demontáže systému s možnými nepříznivými následky hrozí i nám!

A.

Tuberkulózní nemoc spojená s infekcí HIV (HIV-associated TB) se stává stále čtenější v celém světě a tento vzestup bude pokračovat, zvláště v rozvojových zemích. Osoby infikované HIV jsou vnímavější k tbc infekci i nemoci při expozici mykobakterií.

Nicméně i tbc zhoršuje průběh onemocnění u osob infikovaných HIV, podporuje totiž replikaci viru jednak ve tkáni určitých orgánů, jednak celkově v těle. Tím je urychlován postup nemoci AIDS.

Přesněji řečeno, imunosuprese, kterou způsobí HIV, dramaticky zvyšuje riziko jak progresu primární tbc infekce, tak reaktivace latentních ohnisek infekce. HIV také mění klinický projev tbc - méně kavitárních forem, více atypických a mimoplicních tbc - a to komplikuje diagnostiku. Naopak tbc u osob nakažených HIV zkracuje přežití, a to nikoliv úmrtností na tbc (při chemoterapii tbc se i u těchto osob tbc dobře hojí), ale samotnou pokračující imunodeficiencí, kterou tbc urychluje. Nálož viru v plazmě osob s tbc je větší než u osob ve stejném stadiu, se stejnými CD4, ale bez tbc. Zajímavé je, že při chemoterapii se tbc virová nálož zvyšuje 6-7krát. Nákaza tbc působí urychlení poklesu CD4 lymfocytů, což pokračuje i při chemoterapii tbc. Důvodem těchto jevů je aktivace buněk (CD4 a monocytů), v nichž dríme HIV, vlivem tbc. V pokusu navodí Myco tbc i tuberkulin replikaci HIV. Tento vliv mohou mít i jiné oportunní infekce, ale tbc působí na HIV při dosud vyšším počtu CD4, kdy se dá počítat s reziduální imunitní odpovědí a nadějí na přežití.

Hlavní zbrání proti kombinovanému neblahému působení HIV a tbc je prevence. To ukázala i studie v Ugandě, kde krátká chemoterapie tbc zlepšovala vyhlídky tuberkulin-pozitivních osob s HIV infekcí, nepůsobila ale u tuberkulin-negativních. Je jasné, že hlavním preventivním opatřením je vyhledávání a likvidace zdrojů nákazy tbc krátkými kontrolovanými režimy léčby. Proti replikaci HIV, akcentované při chemoterapii tbc, může příznivě působit přidání inhibitorů cytokinů, thalidomidu či dostupného pentoxyfylinu, případně i prednison či krátká antivirová kúra může zlepšit performance-status i přežití.

B.

V srpnu 1996 ve Varšavě proběhla konference vedoucích představitelů protitbc boje ze zemí východní Evropy a Společenství nezávislých států (dříve SSSR). Údaje o situaci v této části světa, odkud tok informací býval vždy minimální, jsou dnes vrcholně alar-

mující a je nutno se ptát, zda opravdu jen změny socioekonomické situace způsobily dramatické zhoršení, jak se udává, anebo zda jde o vyvrcholení špatně koncipované a od světového vývoje odtržené strategie protitbc boje v SSSR. To nebyvalo tajemstvím, ale nesmělo se o tom mluvit. Pro tuto druhou možnost svědčí i vyjádření známého profesora Chomenka, že v Rusku se už všeobecně přijímá DOTS (Directly Observed Therapy, Short-Course čili krátké kontrolované režimy), ačkoliv se rozjely pilotní projekty, které mají použitelnost ověřit. Pro **Rusko**, vzhledem k nedostatku zdrojů, zejména léků, který ho staví v tomto směru po bok rozvojovým zemím, je nepochybně vhodné používat jak způsob pasivního vyhledávání nejhrošších zdrojů infekce se zapojením všech zdravotnických zařízení a všech lékařských odborností, pomocí mikroskopii sputa, tak DOTS, podle přijatých doporučení WHO. S tím ale kontrastuje přetrvávání starých neefektivních způsobů i stávající nadměrná a přitom neefektivní infrastruktura.

Projekt v oblasti **Ivanova**, podle referátu Chomenka, vychází z dat, která se v odstupu let 1991-95 děsivě zhoršila: incidence tbc byla podle hlášení 34/100 000, nyní je 57,4 v celém Rusku, s mortalitou nejvyšší v Evropě, tj. 15,4/100 000. V Ivanovu je to ještě mnohem horší: incidence v první polovině roku 1996 je 70 /100 000. Uznávanými standardními postupy se zatím, po relativně krátkém fungování projektu, docílilo debacilizace na konci intenzivní fáze léčby = 77,4 %, což je uspokojivé. Mnohem horší je situace v jiných republikách a speciálních prostředích. Např. ve věznicích v Baku v **Azerbajdžánu** (s mortalitou na tbc = 25 % a prevalencí rovnou 50násobku hodnot v populaci) se vězni, průměrného věku 30 let, debacilizovali pouze v 38 %, následkem primární rezistence mykobakterií (na Streptomycin až 80 %, na INH 50 %). Na vině je promोennost populace rezistentními kmeny, vzniklými dřívější nesprávnou léčbou. Tragikomicky zní, že se antituberkulotika mnohde aplikovala postupně, jako monoterapie, „aby déle vydržela“, protože jich bylo vždy málo. Naopak na **Kavkaze** se WHO program TB přesvědčil o dobré citlivosti a konverzi po léčbě systémem DOTS. Již za SSSR bývala největší incidence tbc v Kazachstánu (62 hlášených), v Turkmenistánu a Kirgizstánu 55/1000 000 (data z roku 1993) a nyní je v **Kirgizstánu**, s populací 4,5 mil., incidence 59,6/100 000, a zejména u mladých dospělých v produktivním věku, což je nejhorší. Přitom, jak kritizuje skupina WHO pracující v hlavním městě Biškeku, trvá neúčinná infrastruktura, se zbytečným snímkováním ze štítu, nekonečnou nemocniční a sanatorní izolací a s počtem lůžek dosahujícím dvojnásobku počtu pacientů. Tuto infrastrukturu, dokud ještě existuje, je třeba transformovat a racionálně využít. Za zoufalou situaci tbc ve státech bývalého SSSR tedy nemůže epidemie HIV, ta se snad začíná vyskytovat spíš v jižních oblastech Ukrajiny, ale faktory jiné: nezaměstnanost, chudoba, malnutrice, nahromadění populace - a ze strany zdravotnictví nedostatek léků a neschopnost čelit situaci taktikou, která se osvědčila v dnešní ftizeologii. Jinak tomu je např. v Portugalsku, kde se nepodařilo redukovat tbc stejným způsobem jako v ostatních zemích západní Evropy a které se, podle tamější ministryně zdravotnictví, nalézá kdesi uprostřed mezi rozvojeými a západoevropskými zeměmi. Příčinou je vztah HIV/tbc, neboť 50 % portugalských nakažených HIV má tbc jako první symptom AIDS a je v tom na prvním místě, následováno Španělskem s 30 %. Ve východní Evropě, která je považována stále za silně postiženou tuberkulózou, se HIV a AIDS naštěstí ještě málo uplatňují, je ale obava, aby se situace brzo nezměnila.

C.

V USA byl vytýčen cíl redukovat výskyt tbc nemoci na hodnotu incidence 3,5/100 000 v roce 2000, ale v poslední době se tento cíl pokládá na nedosažitelný, nezlepší-li se dosavadní přístup. V roce 1995 byla incidence v celých USA 8,7 a ve městě New York až 33. Mezi přistěhovalci tam dosáhla 40 a stoupá, zatímco u usedlých Američanů klesá, a to včetně tbc spojené s HIV. Je to jistě zásluhou důrazných opatření, která ale musí být ještě zdokonalena, zejména vyhledávání kontaktů a ohrožených a preventivní terapie. Musí se účastnit profesionální i dobrovolné organizace včetně těch, které bojují za zájmy zchudlých vrstev a etnických menšin.

Velký celosvětový výskyt mykobakterií tbc rezistentních na více antituberkulotik (MDRTB - multidrug resistant tb) je již dnes hrozbou a je reálná možnost, že za dalších 10 let může dojít k zaplavení světa těmito skoro neléčitelnými formami tbc. Podle dr. Enarsona, vědeckého ředitele Světové unie proti tbc a respiračním nemocím, je nutno i v tomto revidovat názor na léčitelnost tbc kombinované s HIV. Epidemie HIV znásobuje počet tbc a může urychlit masivní vyoření rezistentních tbc. Jestliže vznik získané rezistence (vlivem nekorektní aplikace léků) vede za normálních podmínek k následnému vzniku dalších případů, tentokrát již primárně rezistentních, za zhruba 15 let, pak za podmínek epidemie HIV už za 10 let či dříve. „Jestli nastane epidemie MDRTB, pak jsme prohráli boj proti tbc“, prohlásil dr. Enarson. Bylo by možno pouze doufat ve vývoj nových antituberkulotik a na to nelze spoléhat.

Závěr

Ohrožení českého občana tuberkulózou zatím nestoupá, neboť nebyl dosud zjištěn zvýšený výskyt případů v ČR. Jsme však obklopeni nebezpečím (epidemie HIV+tbc, enormní zhoršení situace na východ od nás, přibývání multirezistentních forem). Před budoucím ohrožením nás uchrání pouze důsledné dodržování ve světě vyzkoušených a u nás zavedených postupů při vyhledávání zdrojů a jejich zlikvidování řádným léčením krátkými kontrolovanými režimy. Je proto třeba zachování infrastruktury protitbc zařízení a erudovaných odborníků, jakož i zapojení celého zdravotnictví do této činnosti.

Literatura u autora.

*Doc. MUDr. Pavel Rožánek, CSc.,
Klinika plicních nemocí a tbc LF UK a FN,
503 15 Nechanice.*

KRÁTKÉ SDĚLENÍ**3. SYMPOZIUM O MORFOLOGII A FUNKCI STŘEVA
V DOKSECH U MÁCHOVA JEZERA**

Pavel Kohout

Klinika grantologická a metabolická LF UK a FN v Hradci Králové;
(přednosta: prof. MUDr. Z. Zadák, CSc.)

Ve dnech 19.-21.6.1997 se konal již 3. ročník Symposia o morfologii a funkci střeva v Doksech u Máchova jezera, v tomto roce na téma - Nespecifické střevní záněty; Střevní propustnost; Varia. Organizátorem této akce byla již tradičně Klinika gerontologická a metabolická Fakultní nemocnice v Hradci Králové pod záštitou České gastroenterologické společnosti. Hlavním sponzorem byla firma Astra, účast k prezentaci svých výrobků přijaly další farmaceutické firmy (Beaufort, Braun, Ferring, Léčiva, Infusia Hořátek, Krka, Medimport, Nutricia, Pro-Med, Solway, Synthelabo).

Po zahajovacím večírku v hotelu Bezděz začal odborný program 20.6. přednáškou čestného hosta profesora Mařatky Úvahy o etiologii a patogenезi idiopatických střevních zánětů, ve které zdravě kriticky shrnul své zkušenosti s měnicími se názory na etiologii Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. Na tuto přednášku navázal Zbořil z Brna sdělením *Nové názory na etiopatogenезi nespecifických zánětů střevních*, ve kterém postupně probral jednotlivé teorie etiologie nespecifických střevních zánětů (dále NSZ), infekční teorii, teorii cévních změn, alimentární, neuropsychickou i imunologickou z hlediska vývoje názorů a současného stavu poznání. Ehrman a spol. z Olomouce se v přednášce *Dědičnost a nespecifické záněty střevní*, *Familiární výskyt Crohnovy choroby* zabýval otázkou genetické predispozice NSZ, studiem dvojčat a doplnil svými zkušenostmi ze souboru 120 nemocných s prezentací 2 kasuistik. Přednášku Beneše a spol. z Prahy-Krče (ILF) *Crohnova choroba gastroduodena* doplněnou ilustrativními diapositivami prezentoval Kolář. Byly zde kromě dostupných údajů z literatury prezentovány vlastní zkušenosti 5 pacientů s postižením žaludku a duodena.

Po přestávce zahájil část věnovanou terapii NSZ Bortlík z Prahy přednáškou Bortlíka a M. Lukáše z Prahy *Medikamentózní léčba - postavení aminosalicylátů v terapii idiopatických střevních zánětů*, ve které posoudil léčbu NSZ aminosalicyláty z historického hlediska i v současném léčebném algoritmu, včetně názorů na udržovací léčbu. Bortlík pak navázal na toto téma ještě přednáškou *Nefrotoxicita mesalazinu*, kde prezentoval kromě literárního přehledu i vlastní výsledky. Zbořil z Brna pokračoval přednáškou *Imunomodulace v léčbě nespecifických střevních zánětů*, ve které shrnul poslední názory i vlastní zkušenosti s léčbou kortikoidy, imunosupresivními a imunostimulačními medikamenty. V závěru se zaměřil na perspektivu imunomodulační léčby na podkladě výzkumu poruch imunitních mechanismů u pacientů s NSZ. Kohout z Hradce

Králové shrnul v přednášce *Arteficiální výživa v léčbě nespecifických střevních zánětů* současné názory na parenterální a enterální výživu v léčbě NSZ. Bedrna z Hradce Králové podal ve svém sdělení *Chirurgická léčba nespecifických střevních zánětů* přehled vývoje chirurgických zákroků v léčbě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, doplněný schémata a diapozitivy z vlastního souboru pacientů. První den odborného programu uzavřel Kolář z Prahy přednáškou *Problematika duodenálních polypů* a Zadák z Hradce Králové *Nutriční substráty v ochraně poškozeného střeva - současný stav znalostí a vlastní zkušenosti*, ve které uvedl ucelený souhrn substrátů podávaných parenterální či enterální cestou, majících přímý účinek na střevní sliznici, léčebný či preventivní.

První den byl ukončen neformálním večerem v areálu Termit. K tanci, pobavení i polechu již tradičně hrála skupina Alabama City.

Druhý den odborného programu zahájil Pozler a spol. z Hradce Králové přednáškou *Crohnova choroba u dětí - současný stav a vlastní zkušenosti* a Blatný a spol. sdělením *Léčba nespecifických střevních zánětů u dětí*. Oba přednášející se věnovali zvláštěm léčení NSZ v dětském věku, společným postupům a rozdílům proti dospělé populaci. V dalších přednáškách se nejprve Kohout z Hradce Králové (*Nespecifické střevní záněty a funkce střeva, střevní propustnost - literární přehled a vlastní zkušenosti*) a potom Koželuhová z Plzně (*Střevní propustnost u nemocných s nespecifickými střevními záněty*) věnovali otázce střevní bariéry u NSZ z hlediska patogeneze choroby i otázky monitoringu aktivity onemocnění s prezentací vlastních výsledků. Program uzavřeli brněňští autoři Robek a spol. přednáškou *Obstipace - diagnostické možnosti vyšetření tenkého a tlustého střeva* a Simonov *Použití kontrastních kapek při vyšetřování tenkého a tlustého střeva* s ukázkou u nás ještě ne běžně rozšířených metod měření transit time, defekografie a kontrastních kapek při pátrání po mechanické či funkční překážce v trávicí trubici.

Symposia se i v letošním roce účastnilo okolo 80 gastroenterologů, sester a zástupců farmaceutických firem. Škoda, že již tradičně této akci nepřálo počasí a že se ve stejném termínu pod záštitou Gastroenterologické společnosti konaly ještě další semináře farmaceutických firem s gastroenterologickou tematikou. Symposium o morfologii a funkci střeva v Doksech se stalo tradičním místem setkání gastroenterologů a již v současné době je chystán další ročník této akce.

Poznámka: Soubor abstraktů z 3. symposia o morfologii a funkci střeva bude publikován v časopise Česká a slovenská gastroenterologie

Akce byla částečně hrazena grantem Ig A MZd 2951-3.

MUDr. Pavel Kohout,
Klinika gerontologická a metabolická FN,
500 05 Hradec Králové.

ZE ŽIVOTA FAKULTY

Zpráva z 385. plenárního zasedání Fyziologické sekce České lékařské společnosti J. E. Purkyně v Hradci Králové a pobočky Československé biologické společnosti v Hradci Králové konané dne 5. března 1997

ROLE T-LYMFOCYTŮ PŘI ALOGENNÍ TRANSPLANTACI KMENOVÝCH BUNĚK (STRATEGIE JEJICH REGULACE)

THE ROLE OF T CELLS IN ALLOGENIC TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS (STRATEGIES OF REGULATION)

Pavel Chrobák

Experimental Immunology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, USA

Graft versus host disease (GVHD) je nejzávažnější imunologická bariéra, která brání širšímu využití alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk jako léčebné metody. Klinické studie ukázaly, že odstranění T lymfocytů z dárcovské dřene na jedné straně sice snižuje výskyt těžkých forem GVHD, na druhé straně taková úprava štěpu vede ke zvýšenému výskytu rejekce a „selhání“ graftu. Uchycení alogenních hematopoetických kmenových buněk vyžaduje především přítomnost fyzického prostoru v kostní dřeni příjemce a přítomnost podpůrných stromálních buněk a růstových faktorů. Efektorové buňky imunitního systému dárce, především CD8 lymfocyty, uchycení usnadňují a potlačují rejekci. Na druhé straně efektorové populace imunitního systému příjemce jsou mediátory rejekce alogenních hematopoetických buněk. Experimenty na zvířecích modelech prokázaly roli cytotoxických populací (NK buněk a T lymfocytů) příjemce při rejekci. Potlačení generace cytotoxických populací příjemce namířených proti antigenům dárce má tudíž klíčovou roli ve snahách potlačit rejekci. Tuto funkci nejlépe plní CD8+ T lymfocyty obsažené ve štěpu, a to nejméně dvojím mechanismem. Nejúčinnější mechanismus spočívá v aktivním rozoznání antigenů na cytotoxických populacích příjemce a jejich aktivním zničení. Druhý mechanismus spočívá v tom, že prekurzor cytotoxického lymfocytu (pCTL) příjemce aktivně rozzná antigen na povrchu CD8+ lymfocytu dárce a využije této dárcovské buňky ke spáchání apoptotické sebevraždy. Tento fenomén je známý jako veto efekt a buňky, které takto potlačují generaci cytotoxických lymfocytů, jsou veto buňky. Veto buňky patří k několika buněčným liniím (T lymfocyty, NK buňky, LAK buňky) a jsou definovány pouze funkčně jako buňky, které vedou k specifické supresi pCTL, kde specifická je diktována antigeny na povrchu veto buňky. Veto buňky získané z myši kostní dřene zbavené T lymfocytů a stimulované

interleukinem 2 využívají cytotoxické mediátory perforin a granzymy obsažené v cytotoxických granulích ke klonální delecii pCTL. pCTL hraje ve svém zničení roli tím, že veto buňku musí aktivovat. Na modelu transfektantu buněk krysi bazofilní leukemie jako prekursoru cytotoxického lymfocytu jsme prokázali, že cytotoxická molekula perforin, obsažená v cytotoxických granulech pCTL poškozením membrány veto buňky, vede k její aktivaci. Zda perforin je pro aktivaci buňky nezbytný, není známo.

*MUDr. Pavel Chrobák,
Experimental Immunology Branch,
National Cancer Institute,
Bethesda, USA.*

**SEZNAM PRACÍ UVEŘEJNĚNÝCH
V LÉKAŘSKÝCH ZPRÁVÁCH LÉKAŘSKÉ FAKULTY
UNIVERZITY KARLOVY V HRADCI KRÁLOVÉ, 42, 1997, 1-8**

(Abecedně podle prvního autora)

Bureš J.

Význam *Helicobacter pylori* v etiopatogenezi chorob gastrointestinálního traktu, s. 1-7

Ceral J.

Hořčík v kardiologii, s. 6-67

Dvořák Z.

Systémová skleróza (sklerodermie) - klasifikace a léčba, s. 175-181

Fiala Z., Fialová D., Soulek V.

Účinky vybraných pohybových aktivit na zdravotní stav cvičících osob, s. 99-100

Haman L.

Případ sekundární arteriální hypertenze při hormonálně aktivním tumoru nadledvin (Connův syndrom), s. 79-83

Hosszú T.

Speciální software pro ordinaci praktického lékaře, s. 105

Hrnčíř Z.

Význam pulzní léčby u revmatických chorob
I. část - Principy a metody, s. 69-74

Hrnčíř Z.

Význam pulzní léčby u revmatických chorob
II. část - Hlavní indikace, s. 75-78

Chrobák P.

Role T-lymfocytů při alogenní transplantaci kmenových buněk (Strategie jejich regulace), s. 193-194

Kačerovský J., Jebavý L., Brndiar M.

Hepatorenální syndrom, s. 159-165

Kalinová M.

Úloha diabetologa v prevenci, diagnostice a léčbě diabetické nohy, s. 15-22

- Kohout P.*
3. sympozium o morfologii a funkci střeva v Doksech u Máchova jezera, s. 191-192
- Krajíčková D., Vaňásková Z.*
Mozkové krvácení po karotické endarterektomii, s. 23-28
- Lotková H.*
Imunopatologie jater, s. 139-141
- Mach J., Straka L., Stránský P.*
Osobní bibliografická databáze 2. generace, s. 103
- Maisnar V.*
Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií, s. 167-174
- Malý J., Pecka M., Vodičková L., Bláha M., Jebavý L., Kmoníček M., Široký O.*
Současný názor na způsob účinku nízkomolekulárních heparinů, s. 121-126
- Mandák J., Lonský V.*
Užití intraaortální balonové kontrapulzace v kardiochirurgii (naše zkušenosti), s. 29-35
- Mokrý J.*
Apoptóza a imunologické privilegium, s. 45-46
- Mokrý J., Vobořil Z.*
Výročí 100 let od narození prof. Ladislava Borovanského, s. 95
- Mokrý J.*
Vývoj B-lymfocytů v primárních a sekundárních lymfatických orgánech, s. 111-120
- Paráková Z., Král B.*
Chronický perzistující kašel - dilema nejen pro praktického lékaře, s. 133-137
- Ramba J.*
Karel IV. a jeho obličejové zranění, s. 51
- Ramba J.*
Nález na obličejové kostře mladopaleolitických jedinců, s. 53
- Rožánek P.*
Východočeský regionální seminář oboru tuberkulózy a respiračních nemocí, s. 47-48
- Rožánek P.*
Ohrožení tuberkulózou, s. 187-190

- Srb V.*
K naplňování koncepce hygieny a preventivního lékařství, s. 101
- Straka L., Hosszú T.*
Grafický generátor pro vědecké databáze, s. 107
- Straka L., Stránský P., Kmoníček M.*
Systém pro podporu rozhodování pro hematologii, s. 109
- Stránský P.*
Závěry Světového summitu děkanů a expertů na zdravotní a lékařskou výchovu. Buenos Aires 3. - 7. září 1996, s. 49-50
- Šenkeřík M., Kohout P.*
Střevní propustnost u popálených, s. 183-185
- Šteiner I., Nožička Z., Dostál V., Plíšek S., Langr F., Eliáš P.*
Generalizovaná tuberkulóza, s. 87-92
- Tejral J., Šmejkalová J., Srb V., Fiala Z., Musil M.*
Biologicko-medicínské monitorování osob profesionálně exponovaných vláknitým materiálem, s. 97
- Toušovská K., Slavík Z.*
Histiocytóza z Langerhansových buněk v dětském věku, s. 127-132
- Vašátko M., Nožička Z., Pintérová E., Hrnčíř Z.*
Henoch-Schönleinova purpura u dospělé nemocné s mesangiopatickou (mesangioproliferativní) glomerulonefritidou, s. 143-150
- Vobořil R.*
Vztah nervus laryngeus recurrens k arteria thyreoidea inferior a ke štítné žláze, s. 37-44
- Vobořil Z.*
Chirurgia anatomiae filia
Přínos mezioborové spolupráce pro rozvoj obou disciplín, s. 9-13
- Vokurka J.*
Lokální anestezie v soudobé otolaryngologii a chirurgii hlavy a krku, s. 151-157

LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY, 42, 1997, č. 7 - 8

**LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY
V HRADCI KRÁLOVÉ**

Vydala Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové ve vydavatelství
Karolinum, Praha

Editor: doc. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Redakční rada: předseda: prof. MUDr. B. Král, CSc.

Členové: MUDr. V. Bartáková, CSc., doc. MUDr. J. Horáček, CSc.,
doc. MUDr. J. Jandík, CSc., MUDr. J. Mokrý, CSc., doc. MUDr. O. Pozler, CSc.,
MUDr. I. Tůma, CSc., prof. MUDr. Z. Vobořil, DrSc.

Výkonná a jazyková redaktorka: Mgr. Marcela Macháčková

Adresa redakce: Redakce LF UK, Dlouhá ul. 91-92, 500 01 Hradec Králové
Tel.: (049/ 5816 532)

Sazba a tisk: Bartošova tiskárna, Vážní 460, Hradec Králové

Náklad 450 výtisků

Vydání I.

Vyšlo v prosinci 1997